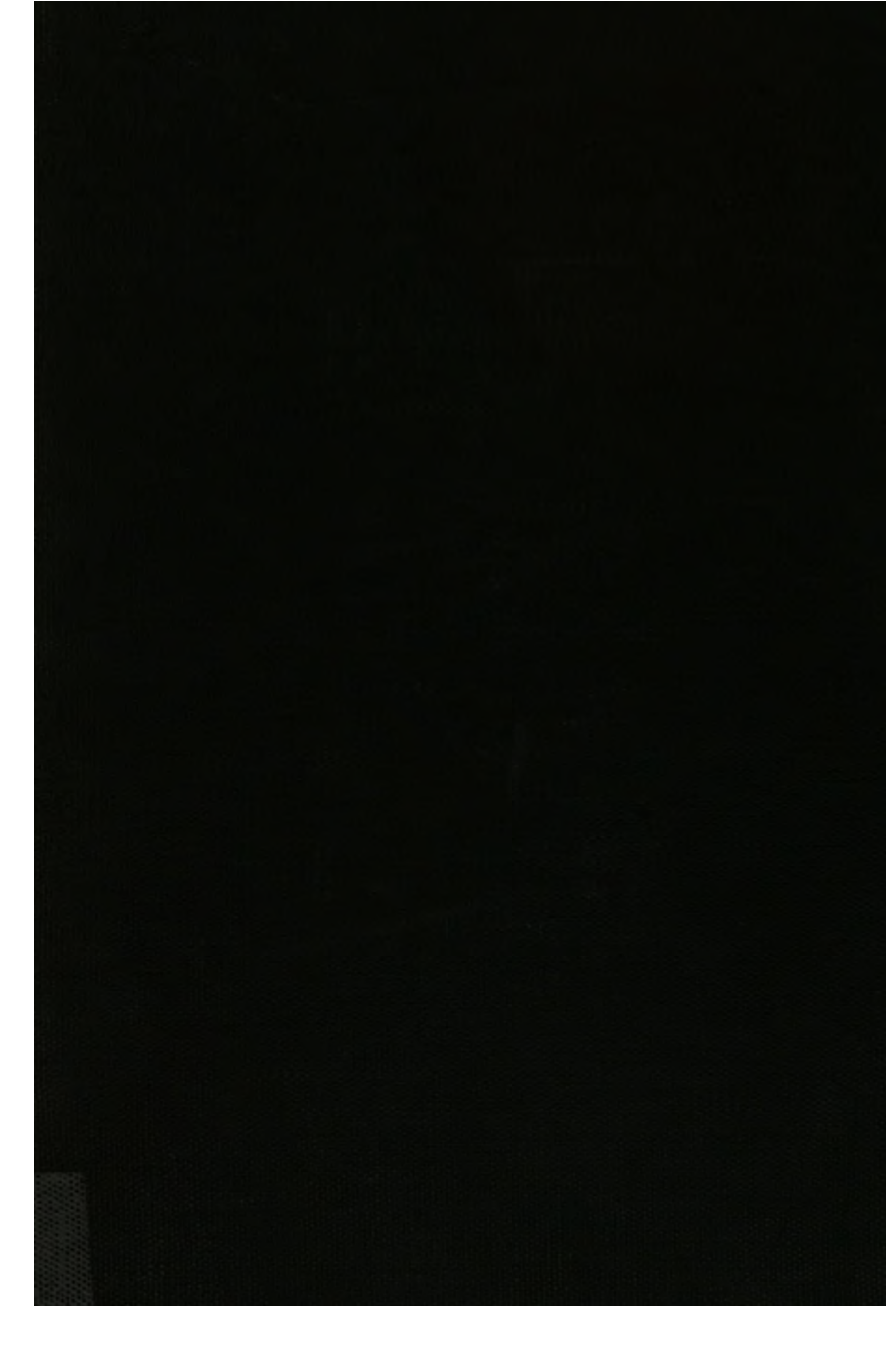



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS · ERICH MEYER · O. MINKOWSKI · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM
A. CZERNY · O. HEUBNER · L. LANGSTEIN

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN
BERLIN

ERICH MEYER
GÖTTINGEN

A. SCHITTENHELM
KIEL

SIEBENUNDZWANZIGSTER BAND

MIT 79 ABBILDUNGEN IM TEXT





BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1925

Inhaltsverzeichnis.

Ein Generalregister für die Bände 1—25 befindet sich im Band 25.

I. Die Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung.

Von

Hermann Sahli-Bern.

Mit 29 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

1. Baumann: Zur Kritik der palpatorischen Maximaldruckbestimmungen. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1917. Nr. 46.
2. Bernd: Verwendung der entlasteten Membran zur Sphygmographie und Tonographie. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 2.
3. Borgard: Inaug.-Diss. Gießen 1903.
4. Christen: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 25.
5. — Dynamische Pulsuntersuchung. Vogel 1914.
6. Da Cunha: Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1917. Nr. 46.
7. Dubois: Sphygmobolometrische Untersuchungen bei Gesunden und Kranken. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 120. 1916.
8. Erlanger: New instrument for determining etc. Johns Hopkins hosp. reports. Vol. 12. 1904.
9. Frank, O.: Tigerstedts Handb. d. physiol. Meth. Bd. 2 (4), S. 227 und Zeitschr. f. Biol. Bd. 55, S. 453. 1911.
10. Hartmann: Untersuchungen mit dem neuen Sphygmobolometer nach Sahli. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117. 1915.
11. Hediger: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88, S. 1/2 und Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138.
12. Kaiser: Apparat zur Registrierung von Druckschwankungen in Organhöhlen. Zeitschr. f. biol. Technik u. Methodik. Bd. 2, S. 296. 1912.
13. Lipowetzki: Sphygmobolographische Untersuchungen bei Gesunden und Kranken mit Hilfe des Sahlischen sphygmobolographischen Verfahrens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 98. 1910.
14. Marey: La circulation du sang. 1881.
15. Münzer: Doppelschreibkapsel. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 31, Nr. 5.
16. Oliver: Pulse gauging. London 1895.
17. Pal: Zentralbl. f. inn. Med. 1906. Nr. 5.
18. Reinhart: Eignung der Sphygmobolometrie zur Bemessung der Systolengröße resp. des Minutenvolumens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 114.
19. — Sphygmobolometrische Untersuchungen bei Gesunden und Kranken. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 120.
20. Schultheß: Das Sphygmometer. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1911 u. 1916.
20a. — Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1915.
21. Straub, H.: Abderhalden, Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. Abt. 5, Teil 4, S. 419.
22. Sahli: Lehrb. d. klin. Untersuchungsmeth. 6. Aufl. 1920. 7. Aufl. im Druck. 1925.
23. — Sphygmobolometrie. Dtsch. med. Wochenschr. 1907.
24. — Weiterer Ausbau der Sphygmobolometrie. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 47.
25. — Über die Verwendung moderner Sphygmographen zur sphygmobolographischen Untersuchung. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1911. Nr. 16.
26. — Weiterer Ausbau der Sphygmobolometrie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72. 1911.
27. — Zur Kritik der Sphygmobolometrie. Ibidem Bd. 72. 1911.
28. — Vereinfachte und verbesserte Sphygmobolometrie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107. 1912.
29. — Weitere Beiträge zur Kritik der Sphygmobolometrie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74. 1912.
30. — Erwiderung an Dr. Christen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109. 1913.
31. — Weitere Vereinfachungen und Verbesserungen der Sphygmobolometrie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1913.

32. Sahli: Begründung der Sphygmobolometrie. Internat. Physiologenkongr. Groningen 1913.
33. — Über Volummessung des menschlichen Radialpulses, zugleich eine neue Art der Arbeitsmessung desselben. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 115. 1914.
34. — Entgegnung an Dr. Christen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117. 1915.
35. — Richtige Verwertung der Volumbolometrie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 122. 1917.
36. — Die jetzige Form der Volumbolometrie. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 1.
37. — Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 6. Aufl. Bd. 2, 2, S. 1330 Volumbolometrie, S. 1337 Celerität. Effekt, S. 1341 Durchflußkorrektur, S. 1347 Palpatorische Arteriometrie. 1920.
38. — Über Volumbolometrie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140. 1922. (Analogie der Volumbolometrie mit der peripheren Beurteilung eines städtischen Elektrizitätswerkes. Experimenteller Beweis für das aufgestellte Verteilungsgesetz des Pulsvolumens und der Pulsenergie je nach dem Arterienkaliber. Kritik der Arbeit von Hediger in Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138.)
39. — Über die objektive sphygmographische Messung des Arterienlumens (sphygmographische Arteriometrie) als Hilfsmethode und Schlußstein der dynamischen Pulsuntersuchung. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 6.
40. — Über Sphygmobolographie unter Verwendung der graphischen Arteriometrie und über Volumbolographie. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 18.
41. — Über eine Vereinfachung und Verbesserung der arteriometrischen Sphygmobolographie und ihre praktische Nutzanwendung. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 33.
42. — Zur Kritik des arteriellen Minimaldrucks und der Kreislaufslehre I. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 4, S. 476. 1923.
43. — Zur Kritik der Bestimmung des arteriellen Minimaldrucks. II. Ibidem Bd. 6. 1923.
44. — Über die Messung des arteriellen Blutdrucks beim Menschen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 24. Heubners Festschr. 1923.
45. — Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn Dr. Attinger. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 49.
46. — Erwiderung auf die Replik des Herrn Dr. Attinger. Schweiz. med. Wochenschr. 1924. Nr. 3.

Einleitung.

Für die Einführung der dynamischen Pulsuntersuchung als Ergänzung der klinischen Druckmessungen waren folgende Gesichtspunkte maßgebend.

Es ist ebenso illusorisch, sphygmomanometrische Druckmessungen zu Rückschlüssen auf die Herzarbeit und Zirkulationsgröße zu benutzen, wie es der Versuch wäre, aus der Messung des Dampfdrucks in dem Kessel einer in ihren Dimensionen nicht bekannten Lokomotive die Arbeitsleistung der letzteren oder gar die Geschwindigkeit des Eisenbahnzugs berechnen zu wollen. Auch die Mitberücksichtigung der Druckschwankungen (Blutdruckamplitude) ändert hieran nichts. Denn bei der Dampfmaschine bleibt man auch unter Berücksichtigung der Druckschwankungen über die Leistung der Dampfmaschine völlig im unklaren, da eine Energieleistung oder Arbeit nur als das Produkt einer Kraft in einen Weg gemessen werden kann. Wenn man bloß den Dampfdruck berücksichtigt, so käme man unter Umständen zu dem Trugschluß, die Leistung einer Spielzeuglokomotive derjenigen einer großen Dampfmaschine gleichzusetzen.

Die Verhältnisse liegen ganz ähnlich auch in der Elektrizitätslehre. Die Leistung einer elektrischen Maschine, sei es eines Elektrizitätsgenerators, sei

es einer durch Elektrizität getriebenen und Elektrizität konsumierenden Arbeitsmaschine, kann niemals eindeutig definiert werden durch das Potential oder die Spannung, welche sie liefert oder verbraucht, sondern bloß durch die gleichzeitige Angabe über die gelieferte oder verbrauchte Stromstärke oder Amperezahl.

Besonders nahe liegt aber auch die Analogie mit der technischen Hydraulik: der Handelswert einer Wasserkraft wird durch die Gefällhöhe bzw. Druckhöhe nicht genügend charakterisiert, sondern erst durch die Angabe der unter diesem Gefälle zur Verfügung stehenden Wassermenge.

Es geht hieraus hervor, daß die rein statische Betrachtung nirgends in der Mechanik genügt, und daß man überall neben dem Intensitätsfaktor (Dampfdruck, Wasserdruck, elektrischem Potential) auch einen Extensitätsfaktor mit in die Berechnung ziehen muß, wenn diese vollständig und richtig sein soll. Die Hämodynamik ist ein Teil der Hydraulik, und wenn wir in der Medizin nicht rückständig bleiben wollen, so müssen wir uns den von der Mechanik ausgearbeiteten Prinzipien anschließen und dürfen uns nicht einer dilettantischen Physik für unseren medizinischen Hausgebrauch hingeben. Wir müssen also neben dem früher allein berücksichtigten Blutdruck, dem Intensitätsfaktor oder Potential der Zirkulation, auch einen Extensitätsfaktor derselben berücksichtigen. Als solcher eignet sich, wie wir sehen werden, das später noch näher zu definierende Pulsvolumen.

Ich nenne nun die Untersuchung der Zirkulation von diesem umfassenderen, den Postulaten der wissenschaftlichen Physik gerecht werdenden Standpunkt aus, die energetische oder dynamische Untersuchung der Zirkulation bzw. des Pulses. Als energetisch ist das Problem zu bezeichnen, weil bei der Berücksichtigung des Intensitäts- und Extensitätsfaktors der Naturerscheinungen sich überall durch Multiplikation dieser Faktoren ein Energiewert ergibt. Und der Begriff der Energie beherrscht überall die Naturerscheinungen. Dynamisch nenne ich das Problem, weil wir unter Dynamik die Lehre von den Bewegungen verstehen und uns in der Zirkulation hauptsächlich die Bewegung des Blutes interessiert, welche nur durch die dynamische Untersuchungsmethode beurteilt werden kann. Die Statik, als die Lehre von dem Gleichgewicht der Kräfte, kommt in dem nach den Regeln des Gleichgewichts bestimmten Blutdruck dabei natürlich ebenfalls zum Wort, aber für sich allein hat sie sich aus den erwähnten Gründen, wie es a priori klar ist, für die Beurteilung der Zirkulation als ungenügend erwiesen.

Die Berücksichtigung des Extensitätsfaktors und der Dynamik der Zirkulation geschah früher von den Ärzten mehr oder weniger instinktiv. Man sprach nicht bloß von einem gespannten, sondern auch von einem „großen" und „starken" oder einem kleinen und schwachen Puls. Seit der Einführung der Blutdruckmessungen in die klinische Medizin ist insofern ein recht bedauerlicher Rückschritt zu verzeichnen, als man nun jene alten, allerdings damals noch nicht recht exakt faßbaren Begriffe und Qualitäten des großen und kleinen Pulses als veraltet zu betrachten anfing und sich mehr und mehr der Illusion hingab, daß uns der Blutdruck durch seine exakte Bestimmbarkeit eindeutige Auskunft über die Qualitäten des Pulses bzw. der Zirkulation zu geben vermöge. Man glaubte ein übriges zu tun, wenn man nicht bloß den systolischen Blutdruck, sondern auch den (noch dazu häufig mit falschen Methoden

bestimmten) Minimaldruck berücksichtigte und der Diskussion der Zirkulationserscheinungen zugrunde zu legen versuchte. Wie wenig physikalisch man dabei dachte, ergibt sich daraus, daß man in Widerspruch zu allem, was nach dem Gesagten die reine Physik und die Technik lehrt, aus Maximaldruck und Minimaldruck und dem daraus berechneten Blutdrucksquotienten, aus der Blutdruckamplitude und dem Amplitudenfrequenzprodukt u. dgl. statischen, wissenschaftlich und erkenntnistheoretisch zum Teil gar nicht haltbaren Begriffen und Berechnungen Schlüsse auf die Beschaffenheit der Zirkulation ziehen zu dürfen glaubte.

Die Sphygmobolometrie hat die Aufgabe übernommen, jenen Unzulänglichkeiten abzuhelfen und die unabweisbaren modernen Forderungen der Physik auch in der Kreislaufslehre zu erfüllen und hierdurch eine Untersuchungsmethode zu liefern, welche uns nun auch gestattet, einen geeigneten Extensitätsfaktor zu finden, welcher in die Berechnung und in die praktische Beurteilung der Zirkulation eingeführt werden kann. Es geschieht dics unbeschadet der Bestimmung auch der statischen Größen, nämlich des vom Minimaldruck zum Maximaldruck schwankenden Potentials der Zirkulation, welche nach den bekannten Methoden der Sphygmomanometrie, sobald man endlich einmal die unglücklichen Manschettenmethoden verlassen haben wird, in einwandfreier Weise möglich ist.

Nun ist offenbar für die Zirkulation der eigentliche primäre Extensitätsfaktor, ähnlich wie in der Elektrizitätslehre die Stromstärke, die Größe des Blutstroms aus dem Herzen bzw. das Schlagvolumen des letzteren. Aber leider können wir klinisch diese Größe nicht bestimmen, und es handelt sich deshalb darum, einen anderen Extensitätsfaktor zu finden, welcher klinisch bestimmbar ist und in unsere Berechnungen an der Stelle des Schlagvolumens eingeführt werden kann. Dieser Extensitätsfaktor muß natürlich, da unsere Aufgabe ist, von der Statik zur Dynamik fortzuschreiten und diese die Lehre von der Bewegung ist, eine Größe sein, welche die Bewegungserscheinungen der Zirkulation charakterisiert. Die einzige Bewegungserscheinung der Zirkulation, die wir einwandfrei fassen und messen können, ist aber der Puls, und als Extensitätsgröße der Zirkulation wurde deshalb schon von den alten Ärzten palpatorisch mehr oder weniger instinktiv das Pulsvolumen benutzt. Man kann nun aber das Pulsvolumen in verschiedener Weise verstehen, palpieren und messen. Es gibt mit anderen Worten verschiedene Begriffe des Pulsvolumens, und somit handelt es sich für uns vor allem darum festzustellen, welche Art des Pulsvolumens wir messen und der energetisch-dynamischen Betrachtung und Beurteilung der Zirkulation zugrunde legen sollen.

Wir müssen, um über diese Frage ins klare zu kommen, zunächst das Wesen der Pulswelle besprechen.

Das Wesen der Pulswelle.

Seit den Untersuchungen von E. H. Weber wurde immer wieder darauf hingewiesen, daß bei der Wellenbewegung von Flüssigkeiten das Fortschreiten der Welle nicht mit der Fortbewegung der Flüssigkeit verwechselt werden dürfe: unda non est materia progrediens sed forma materiae progrediens! Dieser Satz gilt speziell für die an der Oberfläche von Flüssigkeiten fortschreitende

Wellenbewegung, also für Wasserwellen im gewöhnlichen Sinn des Wortes, bei welchen man sich in der Tat leicht davon überzeugen kann, daß schwimmende Gegenstände, wie Holzstückchen, zwar beim Fortschreiten der Welle von dem Wellenzug gehoben werden, aber ihren Platz in horizontaler Richtung dennoch nicht verlassen. Nun hat es aber in der Physiologie und in der klinischen Beurteilung der Zirkulation zu sehr großen Irrtümern geführt, daß man, gestützt auf die mißverstandene Autorität E. H. Webers und speziell unter Berufung auf den angeführten lateinischen Satz, eine analoge Auffassung auch auf die Wellenbewegung des Pulses übertragen hat, wo die Verhältnisse ganz anders liegen. Die Pulswelle gehört zu den Schlauchwellen, d. h. zu den Flüssigkeitswellen im Innern von elastischen Schläuchen. Hier gelten ganz andere Gesetze als für die Oberflächenwellen der Flüssigkeiten. Schlauchwellen sind überhaupt etwas ganz Besonderes, das sonst nirgends in der Wellenlehre ein Analogon findet. Die Schlauchwellen sind nämlich immer mit einer fortschreitenden Bewegung der den Schlauch erfüllenden Flüssigkeit verbunden. E. H. Weber hat dies keineswegs verkannt, es ist aber seither oft vergessen worden. Bei den Schlauchwellen gilt also der angeführte lateinische Satz nicht oder wenigstens nur in einem besonderen und beschränkten Sinn. Die fortschreitende Bewegung der Flüssigkeit bei Schlauchwellen hat allerdings die Eigentümlichkeit, daß die Flüssigkeitsfüllung nicht als Ganzes ihren Ort wechselt, sondern bloß sukzessive von Querschnitt zu Querschnitt. Wenn eine Schlauchwelle entsteht, so ist der Vorgang der, daß zunächst ein Plus von Flüssigkeit in den Schlauch eindringt und daß hierdurch der Schlauch in einer gewissen Längenausdehnung sich dehnt, um die vermehrte Füllung aufzunehmen. Zunächst ist also, soweit als die primäre Ausdehnung des Schlauches reicht, dieser Vorgang sicher mit einer Flüssigkeitsströmung verbunden. Dieser Vorgang, welchem beim Puls das systolische Einströmen des Blutes aus dem Herzen in die Aorta entspricht, wurde auch nie bestritten. Nun pflanzt sich aber die primäre Mehrfüllung, als „Welle" wie man sich ausdrückt, in peripherer Richtung gegen das Ende des Schlauches fort, und hier wird nun häufig übersehen, daß auch diese Fortpflanzung der Welle mit einer Strömungsbewegung verbunden ist, denn die Fortpflanzung der Welle kann nur dadurch geschehen, daß aus dem zentralen, durch den Flüssigkeitseintrieb primär ausgedehnten Teil des Schlauches infolge der elastischen Spannung der Schlauchwand die Flüssigkeit in die distalen Teile des Schlauches weitergetrieben wird, d. h. weiter fließt. Während der zentrale Teil sich entleert, füllt sich der periphere Teil. Dieser Vorgang wiederholt sich sukzessive von Querschnitt zu Querschnitt. Dieser fortlaufende Strom tritt schon ein beim Beginn der primären Welle, also schon bevor diese, bzw. die Eintreibung von Flüssigkeit in den Schlauch vollendet ist. An jeder Stelle, wo die Flüssigkeit durch die Fortpflanzung der Welle hingelangt, wirkt sie wieder wie die primäre Welle, indem auch hier wieder eine translatorische Bewegung der Flüssigkeit nach der Peripherie hin hervorgerufen wird. Das in dieser Weise, nicht gleichzeitig in der ganzen Länge des Schlauches, sondern wegen der Nachgiebigkeit des Schlauches von einem Querschnitt zum anderen sukzessive erfolgende Strömen der Flüssigkeit braucht im Gegensatz zu dem wellenlosen Strom in starren Röhren eine gewisse Zeit, um sich von dem zentralen bis zu dem peripheren Ende des Schlauches fortzupflanzen. Durch diese Vorgänge nimmt die Bewegung eine gewisse Ähnlichkeit mit sonstigen

Wellenbewegungen an. Sie bleibt aber dennoch durch die fortlaufende Strömung des Wellenmediums von allen anderen Arten von Wellen fundamental verschieden. Man nennt bekanntlich die Geschwindigkeit, mit welcher sich die Strömungsbewegung von dem zentralen zum peripheren Ende des Schlauches fortpflanzt, die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Schlauchwelle.

Dieser Sachverhalt, welcher wohl ohne weiteres einleuchtet, hindert aber offenbar nicht, daß man mit der Pulswelle oft ganz falsche Vorstellungen verbindet. Da man geneigt ist, die Pulswelle unter dem Bilde des Sphygmogramms zu betrachten, so verbindet man häufig mit dem Begriff der Pulswelle die Vorstellung einer bloß lokalen Ausdehnung der Arterienwand durch vermehrte Füllung, die von dem zentralen nach dem peripheren Teil des Gefäßes wandert, ungefähr wie es der Fall wäre, wenn man die Figur des Sphygmogramms als Ausbuchtung der Arterie längs der letzteren, z. B. von der Subclavia zur Radialis sich verschiebend denkt. Allein diese Vorstellung, welche wohl die Hauptursache ist, weshalb so viele für die Bedeutung der Sphygmobolometrie so gar kein Verständnis haben, ist gänzlich falsch. Es wird dabei nicht berücksichtigt, daß die große Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle eine enorme Länge der letzteren bedingt. Die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle beträgt etwa 9 m pro Sekunde. Wenn wir zur Vereinfachung der Rechnung eine Pulsfrequenz von 60 in der Minute annehmen, also eine Pulsdauer von 1 Sekunde, so findet man die Länge der Pulswelle $x = 9$ m. Daraus ergibt sich, daß die Pulswelle bei einer Frequenz von 60 und auch noch bei einer wesentlich höheren Frequenz auch in den längsten Arterien des Körpers nicht auf einmal Raum hat! Der Kopf der Welle fließt also in die Capillaren ab und transformiert sich dort in einen kontinuierlichen gleichmäßigen Dauerdruck und in eine gleichmäßige Dauerströmung, bevor noch der Schwanz der Welle sich in der Aorta ausgebildet hat, und vor dem Ablauf der Gesamtwelle ist dann noch genügend Zeit vorhanden, damit die den sekundären Elevationen zugrunde liegenden, sich ebenfalls sehr rasch fortpflanzenden reflektierten Wellen noch in dem absteigenden oder zuweilen sogar schon in dem aufsteigenden Schenkel der Pulswelle zum Ausdruck kommen. Das alles zeigt, wie irrtümlich die erwähnte, auf die bekannten Sphygmogrammfiguren sich stützende Vorstellung von der Pulswelle als einer lokalen in der wirklichen Form des Sphygmogramms sich peripheriewärts durch die Arterie verschiebenden Ausbuchtung der letzteren ist. Die Auffassung, daß das Sphygmogramm eine räumliche Wiedergabe der Pulswelle sei, trifft eben nicht zu. In der Tat haben im Sphygmogramm nur die Ordinaten als Ausdruck der vom Druck und der Füllung abhängigen Auswärtsbewegung der Arterienwand räumlichen Charakter. Dagegen ist die Basis des Sphygmogramms, wie man wohl weiß, aber was viele nicht bedenken, nichts anderes als die Zeitabscisse. Das Sphygmogramm gehört deshalb eigentlich bloß zu den symbolischen Darstellungen, es ist eine für einen Einzelquerschnitt der Arterien gültige symbolische, auf die Zeitabscisse bezogene Druckkurve wie jede andere mathematische Kurve. Um aus dem Sphygmogramm ein wirklich räumliches Bild der auf- und abflutenden Füllung der Arterie zu erhalten, muß man sich, um bei den erwähnten Zahlenwerten zu bleiben (Pulsdauer 1 Sekunde, Fortpflanzungsgeschwindigkeit und Wellenlänge 9 m), das betreffende Sphygmogramm unter Beibehaltung der Ordinatenhöhe (bei der man allerdings die Hebelvergrößerung

des Sphygmographen in Anschlag bringen muß) auf eine Abscisse von nicht weniger als 9 m auseinander gezogen denken. Es ist leicht einzusehen, daß eine so außerordentlich gestreckt verlaufende Kurve einer geraden Linie sehr nahe kommt und jedenfalls von bloßem Auge von einer solchen nicht zu unterscheiden wäre. Das läuft sachlich darauf hinaus, daß die Pulswelle als ein „fast" gleichzeitig von der Aorta bis zur Peripherie erfolgendes Auf- und Abfluten der Füllung und des Drucks im ganzen Arteriensystem aufzufassen ist. Dies ist die so oft verkannte eigentliche Basis der Sphygmobolometrie. Die Mehrfüllung des Arteriensystems durch das Schlagvolumen ist das, was wir als die Gesamtpulswelle oder das systolische Gesamtpulsvolumen bezeichnen können, und die Volumbolometrie mißt einen aliquoten Teil dieses Betrages, nämlich die Volumzunahme, welche auf eine Länge von 5 cm der Radialis fällt. Es ist also wirklich nicht einzusehen, mit welchem Recht einige Autoren, welche offenbar die Verhältnisse nicht klar übersehen, sich immer noch der Auffassung verschließen und sie bekämpfen, daß die systolische Mehrfüllung der Arterie und das Pulsvolumen im wesentlichen identische Begriffe sind[1]). Ich glaube nicht zu irren, wenn ich annehme, daß dieser merkwürdigen Ansicht und dieser falschen und unklaren Auffassung der Pulswelle die Vorstellung von der direkt räumlichen Bedeutung des Sphygmogramms zugrunde liegt.

Prinzip der Sphygmobolometrie.

Die Sphygmobolometrie kann nur verstanden werden, wenn man den im vorhergehenden Abschnitt erörterten und bewiesenen Begriff der Pulswelle als einer „nahezu" gleichzeitig im ganzen Arteriensystem erfolgenden herzsystolischen Füllungszunahme und einer darauffolgenden herzdiastolischen Füllungsabnahme zugrunde legt. Die herzsystolische Mehrfüllung des gesamten Arteriensystems ist nun offenbar der von uns gesuchte Extensitätsfaktor der Zirkulation, weil sie nichts anderes ist als das im peripheren Arteriensystem sich auswirkende Schlagvolumen des Herzens. Wir können wie gesagt diese systolische, nahezu gleichzeitig erfolgende Mehrfüllung des gesamten Arteriensystems auch als Gesamtpulsvolumen bezeichnen. Daß dies der eigentliche Extensitätsfaktor der Zirkulation ist, wird besonders klar, wenn man berücksichtigt, daß, wenigstens bei suffizienten Aortenklappen, diese ganze systolische Arterienfüllung sich ausschließlich rechtläufig nach den Capillaren und Venen entleert und also offenbar das Maß der Zirkulationsgröße ist. Nun können wir allerdings auch in dieser Form, nämlich als Gesamtpulsvolumen, diesen Extensitätsfaktor nicht bestimmen. Wir können aber die systolische Mehrfüllung eines umschriebenen Arteriengebietes, also das lokale Pulsvolumen eines umschriebenen Arteriengebietes bestimmen, und es wird dann Sache weiterer Überlegungen sein, zu untersuchen, wieweit wir aus dieser Partialfüllung oder aus einem solchen lokalen Pulsvolumen, also z. B. aus dem lokalen Pulsvolumen einer umschriebenen Längenausdehnung der Radialarterie, Schlüsse auf die gesamte Zirkulation ziehen können.

Vorerst handelt es sich aber darum, die Frage zu besprechen, wie diese systolische Mehrfüllung eines umschriebenen Arteriengebietes oder dieses lokale

[1]) Über die Frage der Durchflußkorrektur vgl. S. 31.

Pulsvolumen als Basis der sphygmobolometrischen Untersuchung bestimmt werden kann.

Wir können ausgehen von der Plethysmographie: Eine Extremität, gewöhnlich der Vorderarm eines Menschen, wird bekanntlich bei dieser Methode in einen ohne Überdruck mit Wasser gefüllten sog. Plethysmographenzylinder wasserdicht eingefügt und durch das von Mosso angegebene, mit Wasser gefüllte, mit dem Plethysmographen kommunizierende, gewissermaßen als Überlauf dienende weite Niveaugefäß dafür gesorgt, daß langsame Volumschwankungen der Extremität keine merklichen Druckveränderungen in dem System hervorrufen. Nun wird, unter Vermeidung jedes Überdrucks im Zylinder die vom Arm auf das Wasser übertragene Pulsation mittels Lufttransmission auf einer berußten Trommel aufgezeichnet. So erhält man die Kurve des sog. plethysmographischen Pulsvolumens. Diese Kurve ist das Maß der Volumschwankungen, welche der Arm ohne äußeren Gegendruck unter dem Einfluß des Pulses durchmacht. Man kann diese Kurve leicht auf Volum eichen, und sie gibt uns dann das plethysmographische Pulsvolumen in absolutem Maß, nämlich in Kubikzentimetern. Diese Art der Registrierung wurde bekanntlich von Mosso als Hydrosphygmographie bezeichnet (Plethysmographie des Pulses). Man könnte nun daran denken, diese plethysmographische Art des Pulsvolumens als Extensitätsfaktor für die dynamische Pulsuntersuchung zu benutzen. Allein eine nähere Überlegung zeigt, daß diese Art von Pulsvolumen sich hierzu durchaus nicht eignet. Denn wenn auch das plethysmographische Pulsvolumen dem Volumbetrag entspricht, um welchen das Vorderarmvolumen und somit das Volumen der Arterien des Vorderarms unter dem Einfluß von Systole und Diastole des Herzens wechselt, so ist doch leicht einzusehen, daß dieser Volumbetrag nur einem kleinen Teil der Blutmenge entspricht, welche bei jeder Systole in die Vorderarmarterien einströmt. Das wird schon bewiesen durch die Tatsache, daß, wenn man den arteriellen Puls ohne äußeren Gegendruck des palpierenden Fingers betastet, man ihn bekanntlich kaum fühlt, weil die nicht eingedrückte Arterienwand durch den Puls nur sehr wenig nach außen vorgebuchtet wird, sondern den größten Teil der systolischen Druckzunahme „trägt" und das durch den Puls eingetretene Blut, zum größten Teil von außen unbemerkbar, weiterschiebt. So fließt im Plethysmographen geradezu die Hauptmenge des systolisch einströmenden Blutes oder der systolischen Mehrfüllung der Arterien, solange kein äußerer Gegendruck gegen die Arterien ausgeübt wird, infolge des Dehnungswiderstandes der Arterienwand und infolge der in den Capillaren stattfindenden Transformation des Pulses in einen gleichmäßigen Dauerstrom, gar nicht von außen erkennbar, in die Venen und aus dem Vorderarm ab ohne in den plethysmographischen Ausschlägen zur Geltung zu kommen. Daraus ergibt sich, daß der im Plethysmographen gemessene pulsatorische Volumbetrag einen minimalen prozentischen Bruchteil des gesamten einströmenden Blutvolumens oder der systolischen Stromgröße der Arterien des Vorderarms ausmacht. Dazu kommt noch, daß dieser Prozentbetrag je nach der Ausdehnbarkeit der Arterien in hohem Maße wechselt. Je starrer die Arterien sind, um so größer ist der Anteil der systolischen Strömung, welcher der plethysmographischen Messung entgeht. Am klarsten wird dies, wenn man sich den extremen Fall vorstellt, daß es sich um vollkommen starre, z. B. verkalkte Arterien handeln würde. Hier würde das Plethysmogramm gar kein Pulsvolumen

verzeichnen, weil solche starre Arterien durch den Puls gar nicht gedehnt werden können. Und trotzdem würde dabei mit jedem Puls eine erhebliche Blutmenge unbemerkt durch die Arterien, Capillaren und Venen des Vorderarms fließen. Und im Inneren solcher starrer Arterien wäre ein zwar nicht nach außen wirkender, aber um so mächtigerer innerer Puls in Form von rhythmischen Drucksteigerungen vorhanden, von welchen man im Plethysmogramm ebensowenig etwas erkennen würde wie von der Strömung. So wichtig also auch das drucklose Plethysmogramm (das Fehlen eines äußeren Drucks auf die Arterien gehört zum Begriff der Plethysmographie) zur Lösung anderer Aufgaben, z. B. zur Messung vasokonstriktorischer und vasodilatatorischer Wirkungen sein mag, so hat doch diese Methode für unseren Zweck, nämlich für die Beurteilung der Zirkulationsgröße, nur sehr wenig Wert.

Dagegen drängt sich nun der Gedanke auf, das Plethysmogramm für die Beurteilung der Strömungsgröße dadurch brauchbar zu machen, daß man die Plethysmographie unter äußerem Gegendruck vornimmt, wodurch die Arterienwände so weit äquilibriert und dadurch mobilisiert würden, daß auch der kontinuierlich durch die Capillaren abfließende Strombetrag, welcher in den Arterien noch als Puls vorhanden ist, sich in der pulsatorischen Exkursion der Schreibvorrichtung geltend machen würde. Dies ist nun in der Tat das Prinzip, welches, allerdings unter einer sehr wesentlichen und notwendigen technischen Veränderung in der Sphygmobolometrie verwirklicht wird. Eine solche technische Veränderung ist deshalb erforderlich, weil sich mittels eines „Druckplethysmographen“ das Prinzip nicht realisieren läßt.

Denn sobald man den Plethysmographen unter Druck anzuwenden versucht, kommt es zu venöser Stauung in der Extremität, wodurch in kurzer Zeit die fortlaufende Strömung in dem eingeschlossenen Gliedabschnitt, wenn nicht aufgehoben, doch reduziert wird, so daß die Verhältnisse gänzlich verändert und unphysiologisch werden. Unter diesen Umständen schwillt nämlich die Extremität durch venöse Stauung erheblich an, der Drucknullpunkt der Schreibung wird, durch die Drucksteigung, welche sich infolge der Stauung von den Venen durch die Capillaren auf die Arterien fortsetzt, nach oben verschoben und der arterielle Minimaldruck steigt. Und dabei werden nun die Pulse mit Zunahme der Stauung kleiner, weil gegenüber der Zunahme des Minimaldrucks der systolische Überdruck (Pulsdruck) abnimmt. Ich verweise auf eine Abbildung von Marey (La circulation du sang 1881. S. 202), welche zeigt, wie das Plethysmogramm durch zunehmende Stauung verkümmert. Außerdem würde eine solche Druckplethysmographie auch rein technisch nicht realisierbar sein, weil es nicht möglich ist, den Plethysmographen bei höheren Druckwerten gegenüber der Extremität zuverlässig abzudichten, es sei denn, daß die Abdichtung selbst so fest gemacht würde, daß sie an und für sich venöse Stauung mit den erwähnten Nachteilen hervorruft und dabei auch noch einen Teil des arteriellen Pulses abdrosselt. Hier tritt nun die Sphygmobolometrie in die Lücke. Sie vermeidet die erwähnten Nachteile der venösen Stauung, indem die Aufnahmevorrichtung bloß einen umschriebenen Teil der Radialarterie faßt und die übrige Zirkulation des Vorderarms und der Hand, speziell die Venen freiläßt. Zu diesem Zweck verwendet man in der Sphygmobolometrie eine auf der Radialis befestigte rinnenförmige Hohlpelotte von 5 cm Länge und etwa 2 cm Breite aus festem Gummi, deren Rinne durch

eine schlaffe Gummimembran in einen pneumatischen Hohlraum verwandelt ist (vgl. S. 15, Abb. 2), welcher mit dem registrierenden System in Kommunikation steht und unter steigenden Druck gesetzt werden kann, so daß die Arterie komprimiert wird, ohne daß Venenstauung auftritt. Das registrierende System besteht aus einer Capillare mit Flüssigkeitsindex. Es handelt sich also bei der Sphygmobolometrie gewissermaßen um eine rein arterielle „Druckplethysmographie“ ohne Venenstauung, durch welche die Pulsausschläge unter Eindrückung und progressiver Mobilisation der Arterienwand bei steigendem Außendruck registriert werden. Wenn dabei auch die beiden Radialvenen, welche bekanntlich die Radialarterie begleiten, mitkomprimiert werden, so hat dies auf die Zirkulation in der Radialis dank den zahlreichen venösen Kollateralen gar keinen Einfluß. Bei diesem Verfahren fällt also der durch Stauung bedingte Nachteil der Druckplethysmographie und die erwähnte Schwierigkeit der Verbindung der Aufnahmevorrichtung mit einer ganzen Extremität weg[1]). Es gelingt so mittels eines geeigneten Gegendrucks, den gesamten systolischen Füllungszuwachs des von der pneumatischen Pelotte umfaßten Arterienteils aufzufangen und durch die Exkursion der Registrierungsvorrichtung zu messen. Ich werde später die Vorgänge besprechen, welche sich bei zunehmendem Außendruck in betreff

[1]) Gewisse, von anderen Autoren überflüssigerweise empfohlenen Modifikationen der Sphygmobolometrie verstoßen gegen die primitivsten Postulate der Richtigkeit, indem bei denselben als Auffangvorrichtung für den Puls wieder die unglücklichen zirkulären pneumatischen Manschetten erscheinen, welche schon bei der Blutdruckmessung so viel Unheil angerichtet haben. Denn natürlich bedingt eine solche zirkuläre Manschette ebenfalls venöse Stauung mit all den erwähnten Nachteilen. In betreff all der Kalamitäten der Manschettenanwendung in der klinischen Hämodynamik vergleiche man meinen Aufsatz über Blutdruckmessung in den Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 24, S. 73. 1923 und im Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 5, S. 553. 1923 und Bd. 6, S. 515. 1923.

Zu diesen Verschlechterungen der Volumbolometrie gehört das Manschettenverfahren von Hediger (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88), das vollständig meiner Methode nachgebildet ist, nur mit dem Unterschied, daß unter Nichtbeachtung der im vorstehenden erhobenen Einwendungen der Puls auf eine Handgelenksmanschette wirkt, wodurch dann auch die Notwendigkeit entsteht, den Puls künstlich zu verkleinern, da er von dem ganzen Vorderarmquerschnitt geliefert wird und infolgedessen für die Messung zu groß ist. Hediger meint, durch einen das Handgelenk auf der Dorsalseite überbrückenden Steg, welcher zwischen die Manschette und den Arm geschoben wird, die venöse Stauung verhindern zu können. Dies ist aber durchaus nicht der Fall, da die Manschette auf der Volarseite bis in sehr große Tiefe stauend wirkt. Eine noch ärgere Verschlechterung der Sphygmobolometrie ist die Christensche Energometrie, die in der Literatur eine ganz unverdiente Rolle spielt. Christen hat die Idee zu seinem Verfahren vertraulichen Gesprächen mit mir entnommen, und dann, statt die Ausschläge direkt abzulesen, das Verfahren durch eine höchst unzweckmäßige Eichung derselben durch Vorschieben eines Spritzenstempels verändert. Er hat dieser Modifikation durch polemische Bekämpfung meiner Arbeiten, denen er doch seine Ideen entnommen hat, ein gewisses Relief zu geben gewußt. Wie ich gezeigt habe, ist das Christensche Verfahren ganz fehlerhaft (vgl. Sahli: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 112, 115, 117). Christen sieht merkwürdigerweise den Wert der dynamischen Pulsuntersuchung nicht in der Bestimmung der Pulsgröße, sondern er konstruiert für einen gegebenen Puls das sog. Pulsdiagramm, d. h. eine Kurve, deren Abscissen die verschiedenen Druckwerte bei welchen gemessen wird und deren Ordinaten die zugehörigen „Pulsgrößen“ darstellen. Er zieht aus dem Verlauf dieser Kurven ohne irgendeinen Beweis Schlüsse auf „Suffizienz oder Insuffizienz“ des Pulses, die mir in keiner Weise gerechtfertigt erscheinen. Wenn man solche Kurven konstruieren will, so kann dies natürlich auch mittels der von mir angegebenen Sphygmobolometrie geschehen. Ich habe mich aber von der völligen klinischen Wertlosigkeit dieser „Pulsdiagramme“ überzeugt.

der Übertragung der Pulsausschläge auf die Registrierungsvorrichtung abspielen. Ich werde zeigen, daß und warum die Ausschläge bis zu einem bestimmten Optimum bei steigendem Außendruck zunehmen und dann wieder abnehmen. Das, was für die Beurteilung der Zirkulation wesentlich ist, ist der optimale (größte) Volumausschlag, den man bei einem gewissen auszuprobierenden Außendruck auf die Arterien (Optimaldruck) erhält, und den ich als das optimale bolometrische oder klinische Pulsvolumen bezeichnet habe. Als klinisches Pulsvolumen ist der erhaltene Wert nicht bloß deshalb zu bezeichnen, weil er den gesuchten klinischen Aufschluß über den Extensitätsfaktor, d. h. über die Größe der Zirkulation gibt, sondern weil er auch vollkommen derjenigen Feststellung entspricht, welche der Praktiker von jeher bei der palpatorischen Beurteilung des Pulses nach seiner Größe angewandt hat. Der Unterschied ist bloß, daß es sich hier um ein wirklich messendes Verfahren handelt. Ich habe früher dieses klinische Pulsvolumen auch als „gestautes Pulsvolumen" bezeichnet. Es sollte dieser Ausdruck den Gegensatz zu dem drucklosen plethysmographischen Pulsvolumen kennzeichnen. Der Ausdruck ist aber besser zu vermeiden, weil er die irrige Vorstellung wecken könnte, als ob dabei entweder venöse Stauung im Spiel sei, oder als ob das natürliche Pulsvolumen dabei künstlich „durch Stauung" des Pulses vergrößert oder sonst verändert würde, was, wie ich später noch eingehend zeigen werde, durchaus nicht der Fall ist. Aus dem Gesagten geht hervor, daß das optimale bolometrische Pulsvolumen der Radialarterie die herzsystolische Mehrfüllung eines 5 cm langen Stücks der Radialis und somit den Extensitätsfaktor der Zirkulation dieses Arterienstücks darstellt.

Das Instrument ist so eingerichtet, daß man bei der Messung durch ein mit der Pelotte verbundenes Manometer gleichzeitig auch den Druck (Optimaldruck) erfährt, für welchen man das optimale Pulsvolumen gefunden hat. Durch Multiplikation des gefundenen optimalen Pulsvolumens der Radialis mit dem Optimaldruck, bei welchem es gewonnen wurde, erhält man nun, wie ich später begründen werde, den optimalen Arbeitswert für den Puls des 5 cm langen untersuchten Stücks der Radialis.

Das Wort Sphygmobolometrie als Bezeichnung für diese Art der Untersuchung bzw. für die dynamische Pulsuntersuchung stammt von dem griechischen Wort bolos, der Wurf, und soll in scharfer Betonung den dynamischen Charakter der Untersuchungsmethode in dem Sinne ausdrücken, daß hier nicht bloß die in den Pulserscheinungen sich äußernden Druckveränderungen, sondern auch die mit der Wurfleistung des Herzens verbundene Bewegungswirkung, d. h. die Wirkung als Ganzes, dynamisch oder energetisch, gemessen wird. Die lange Entwicklungsgeschichte (man möchte fast sagen Leidensgeschichte) der sphygmobolometrischen Technik, welche diese wie jede fundamentale Neuerung durchgemacht hat, soll hier nicht besprochen werden, sondern ich beschränke mich um so mehr auf die Darstellung der jetzt geltenden Vorrichtung, als auch in den neuesten ausführlichsten Sammelwerken die Autoren sich nicht die Mühe geben, in der Lehre von der Sphygmobolometrie dasjenige, was bloß historische Bedeutung hat, von der definitiven Errungenschaft zu trennen und dadurch überhaupt ein richtiges Bild von der jetzigen Methode zu geben. So beschreibt Dresel in der neuesten Auflage der „Speziellen klinischen Untersuchungsmethoden", herausgegeben von Schittenhelm und Brugsch (1923),

ein uraltes, 14 Jahre zurückliegendes, längst verlassenes Modell des Sphygmobolometers, ohne anscheinend von der weiteren Entwicklung des Verfahrens irgendwelche Kenntnis zu haben. Damit hängen zum Teil auch die außerordentlich schiefen und ungerechten Beurteilungen der Sphygmobolometrie zusammen, welche sich in der Literatur finden. Sehr merkwürdig ist es z. B., daß ein Autor wie H. Straub[1]) in seiner ganz neuen Darstellung der dynamischen Pulsuntersuchung, obschon er die Methode an der Hand des neuesten Instrumentariums im ganzen richtig charakterisiert hat, dennoch unbesehen ein altes Urteil von O. Frank[2]) übernimmt, welches die Methode unter Zugrundelegung des ältesten Modells (von 1907!, für welches das Urteil übrigens auch nicht zutrifft) und unter Ignorierung der ganzen neueren Literatur und des ihm (Straub) bekannten neuesten Modells des Bolometers als eine „unzulängliche Manometrie", d. h. als eine Druckmessung bezeichnet. Es ist geradezu unbegreiflich, die Sphygmobolometrie, welche überhaupt nicht Druckgrößen, sondern Arbeits- und Volumwerte mißt, als eine Druckmessungsmethode zu bezeichnen!

Die jetzige Methode der pneumatischen Volumbolometrie[3]).

Die nachstehende Abb. 1 stellt das jetzige Instrument dar, welches im Gegensatz zu dem früheren als Volumbolometer[3]) bezeichnet wird.

Instrumentarium.

A (Abb. 1 S. 14) ist das auch zu den Druckmessungen mittels der Pelottenmethode gebrauchte neue Modell des Sahlischen Blutdruckmanometers, EK die Indexcapillare zur Volummessung, B der Druckballon, L eine als Luftreservoir dienende Flasche, D die eigenartige Aufnahmepelotte, M die separate Bandvorrichtung, mit welcher die Pelotte auf die Radialis aufgeschnallt wird, P ein eigenartig geformter T-Hahn, dessen Funktion nachher besprochen wird. Die schwarzen Verbindungen stellen nahtlose Gummischläuche von etwa 3 mm Lumen dar, welche die einzelnen Teile des Systems in pneumatische Kommunikation setzen. Auf die Nahtlosigkeit ist im Interesse der dauernden Dichtigkeit des Systems besonders Gewicht zu legen.

In Abb. 2 (S. 15) ist die Pelotte separat abgebildet. Sie besteht aus einem rinnenförmig ausgehöhlten, länglichen, 5 cm langen, 2,5 cm breiten und 2 cm hohen prismatischen Pflöckchen aus festem, aber doch noch etwas nachgiebigem Kautschuk. Die rinnenförmige Höhlung ist mit einer sich schlaff in die Höhlung versenkenden und deshalb bei applizierter Pelotte auch bei hohem Druck im

[1]) H. Straub: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von Abderhalden. Abt. 5. Bd. 4, S. 435.

[2]) O. Frank in Tigerstedts Handb. d. physiol. Meth. Bd. 2 (4), S. 227.

[3]) Diese Bezeichnung rührt davon her, daß bei der hier beschriebenen Methode direkt das Pulsvolumen bestimmt wird. Sie soll gleichzeitig auch den Gegensatz zu der früheren Methode der Druckbolometrie ausdrücken, welche darauf beruhte, daß im pneumatischen System durch den Puls eine meßbare Drucksteigerung hervorgerufen wurde, aus welcher zunächst die Pulsarbeit und dann aus dieser das Pulsvolumen indirekt berechnet wurde. Die jetzige „Volumbolometrie" ist in jeder Beziehung das sicherere Verfahren und realisiert einen großen Fortschritt.

System sich, außer am schmalen Rand, nie spannenden dünnen, aber soliden Gummimembran luftdicht geschlossen und kommuniziert durch das seitlich angebrachte Röhrchen luftdicht mit dem übrigen System. Wenn die Pelotte

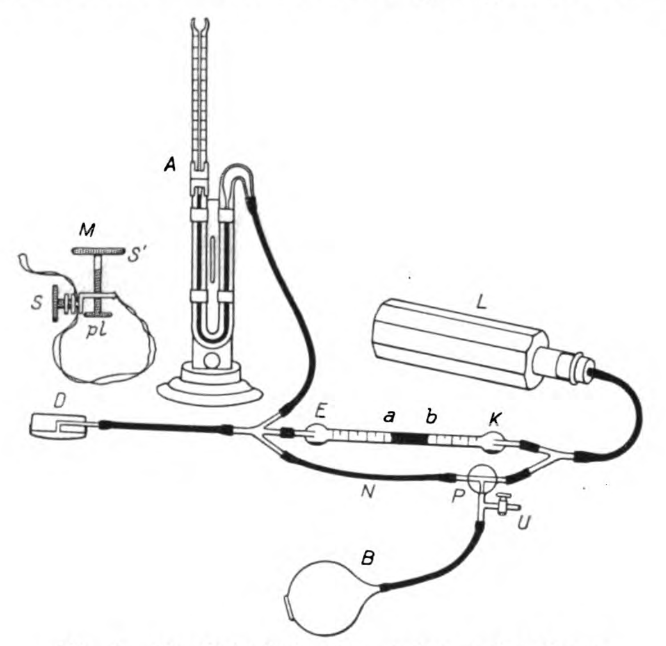


Abb. 1. Das Volumbolometer, stationäre Anordnung.

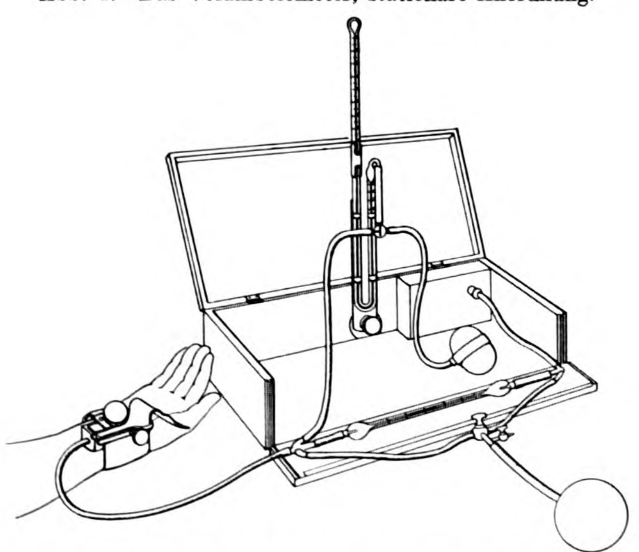


Abb. 1a. Volumbolometer im Etui, appliziert.

mittels der in der Abb. 1 dargestellten Befestigungsvorrichtung M auf der Radialis befestigt (wie in Fig. 1a) und das ganze System unter einem gewissen Druck mit Luft gefüllt ist, wobei sich dann die Pelottenmembran

luftdicht auf die Arterie legt, so nimmt die Pelotte die Pulse auf und überträgt sie, wenn der Hahn P geschlossen wird, auf den in der Capillare EK befindlichen Flüssigkeitsindex *ab*, welcher sich in der nach Volum geteilten Capillare pulsierend verschiebt und an dessen Exkursionen man unter den später zu besprechenden Versuchsbedingungen das klinische Pulsvolumen in natürlicher Größe ablies.

Zur Bildung des Index enthält die Indexcapillare (das Indexmanometer) in den beiden Ampullen oder Reservoirs E und K etwas gefärbten Alkohol. Durch die in der Abb. 1 sichtbare fischreusenartige Vorrichtung der beiden Ampullen, welche dadurch zustande kommt, daß die zur Verbindung mit den Nachbarteilen dienenden Ansatzröhrchen bis in die Mitte der Ampullen hineinreichen, wird das Ausfließen des Alkohols in jeder Stellung des Instruments und auch beim Transport verhindert. Die Beschickung der Ampullen mit dem Alkohol geschieht dadurch, daß man, nach Lösung der Capillare von ihren Schlauchverbindungen, die Flüssigkeit aus einem Tuscheschälchen aufsaugt. Ein allfälliger Überschuß kann durch Ausschütteln entfernt werden. Die erforderliche Alkoholmenge beträgt 0,2—0,3 ccm. Der eingeführte Alkohol bleibt zunächst

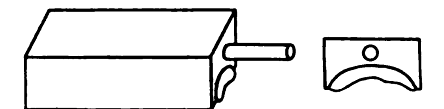


Abb. 2. Pelotte des Volumbolometers.

in einer oder in beiden Ampullen liegen und die Bildung des Index erfolgt dann beim Gebrauch in der nachher zu besprechenden Weise. Die Füllung braucht, wenn das System geschlossen aufbewahrt wird (Schließung des Hahnes U!), nur selten, etwa alle paar Wochen erneuert zu werden, wenn sich die Flüssigkeit zu sehr durch Verdunstung vermindert hat. Die Färbung des Alkohols darf nicht zu intensiv sein, damit die Viscosität nicht zu sehr vermehrt wird. Der Index soll in der Capillare gleiten, ohne die Wand merklich zu färben. Die Capillare ist, wie erwähnt, nach Volum geteilt, und zwar so, daß jeder Teilstrich 0,05 ccm beträgt. Eine feinere Teilung würde die Übersichtlichkeit und die Verfolgung der sehr raschen Indexkursionen stören und aus dem nämlichen Grunde sind auch fortlaufende Zahlenbezeichnungen weggelassen, da man ja doch an jeder beliebigen Stelle der Capillare mißt. Die Capillare trägt deshalb bloß die Angabe 1 Teilstrich = 0,05 ccm. Bruchteile von 0,05 ccm werden geschätzt.

Die Flasche L faßt 100—200 ccm. In neuerer Zeit baut der Fabrikant an Stelle dieser Flasche ein entsprechendes Luftreservoir aus Metall in das Etui des Instrumentes ein. Bei ambulantem Gebrauch wird das Instrument in seinem Etui belassen und das Manometer im Etui selbst aufgepflanzt (Abb. 1a). Beim stationären Gebrauch kann man dagegen die sphygmobolometrische Vorrichtung wie in der Abb. 1 frei auf dem Tisch mit dem auch zur Druckmessung dienenden Manometer verbinden.

Der zur Luftfüllung des Systems dienende Kautschukballon B ist ventillos, damit sich mittels desselben der Druck nicht bloß erhöhen, sondern auch erniedrigen läßt.

Die Schlauchleitung N, welche die beiden Enden der Capillare verbindet, enthält den schon erwähnten, besonders gestalteten T-Hahn P, der in Abb. 3 besonders abgebildet ist. In U (Abb. 1) befindet sich ein Abflußhahn. Dieser hat nicht bloß den Zweck, das System zu entleeren, sondern auch im Falle, daß durch bestehende Undichtigkeiten Luftverluste stattfinden, Luft anzusaugen. Das letztere geschieht beim Öffnen des Hahns U automatisch durch die Expansionskraft der dicken Ballonwand.

Abb. 3 gibt die für den Gebrauch des Instruments in Betracht kommenden drei Stellungen des T-Hahns P an: Bei der Hahnstellung I kommuniziert das System mit dem Druckballon und außerdem ist dabei die Kommunikation des Schlauches N hergestellt. Infolgedessen läßt sich bei dieser Hahnstellung durch einfache Neigung der Capillare leicht aus der aus den Ampullen herausfließenden Flüssigkeit in der Capillare ein Index *ab* (Abb. 1) bilden. Dieser bleibt bei dieser Hahnstellung stets unter dem Einfluß der Schwere durch Neigung der Capillare frei verschieblich, weil zu seinen beiden Seiten der näm-

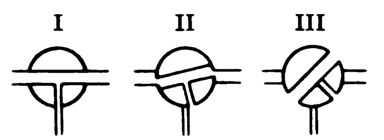


Abb. 3. Die verschiedenen Stellungen des T-Hahns.

liche Druck herrscht. Aus dem nämlichen Grunde aber pulsiert der Index bei dieser Hahnstellung unter dem Einfluß der von D kommenden Pelottenpulse nicht, da die pulsatorische Drucksteigerung auf beiden Seiten des Index gleich stark wirkt und diesen im Gleichgewicht hält. Diese Stellung I muß dem Hahn gegeben werden, wenn im System der Druck vom Ballon aus gesteigert oder erniedrigt werden soll. Infolge der beidseitig gleichen Belastung wird dann der Index bei dieser Hahnstellung durch die Druckveränderungen nicht verschoben, vorausgesetzt, daß diese nicht zu brüsk ausgeführt werden. Dreht man dagegen nun den T-Hahn aus der Stellung I schräg bis zu einem Winkel von 45° (bis zum Anschlag, Stellung III), so charakterisiert sich diese Stellung dadurch, daß in Abb. 1 das System vom Ballon abgeschlossen und gleichzeitig die Kontinuität des Schlauches N unterbrochen ist. In dieser Stellung läßt sich kein Index bilden und ein schon gebildeter Index verschiebt sich bei Schrägstellung der Capillare unter dem Einfluß der Schwere nun nicht mehr. Dagegen pulsiert nun der Index bei dieser Hahnstellung, weil jetzt die Pulswelle bloß von a aus auf den Index wirkt. Diese Schrägstellung III ist also diejenige, in welcher sich der Hahn befinden muß, wenn das Instrument im Gange ist. Zwischen den beiden geschilderten Endstellungen des Hahns existiert nun noch eine für den praktischen Gebrauch sehr bequeme Mittelstellung II (Abb. 3), die man dadurch erhält, daß man den Hahn aus der Stellung I nicht bis zum Anschlag, also nicht um volle 45°, sondern bloß ganz wenig in Schrägstellung dreht. Durch diese Stellung erreicht man, daß infolge des engen Kalibers derjenigen Hahnbohrung, welche zum Ballon führt, der Ballon schon abgesperrt ist, während die andere Bohrung infolge ihrer viel größeren Weite die Kommunikation in der Richtung des Schlauches N frei läßt. In diesem Falle ist also das System gegen den Ballon abgeschlossen, so daß der Druck konstant

bleibt, und trotzdem läßt sich nun der Index nach Belieben durch Neigung der Capillare verschieben oder neu bilden. Es ist die Ermöglichung einer solchen mittleren Hahnstellung wichtig, weil es beim Gebrauch des Instrumentes leicht vorkommt, daß der pulsierende Index in eine der Ampullen getrieben wird, oder daß er sich bei ungeschicktem Manipulieren zersplittert oder an eine falsche Stelle zu liegen kommt. In diesem Falle kann man durch die Drehung des Hahns aus Stellung III in die Intermediärstellung II, ohne den Druck im System zu ändern, sofort den Index mobilisieren, korrigieren oder neu bilden. Man dreht zu diesem Zweck den Hahn aus der Stellung III bei schräg gehaltener Capillare nur so weit bis der Index durch die Schwere ins Rutschen kommt und nicht mehr pulsiert. Sobald man dann den Hahn wieder bis zu dem Anschlag in die Stellung III zurückdreht, ist der Zustand des Pulsierens wieder hergestellt.

Es muß noch bemerkt werden, daß die Aushöhlung der Pelotte und die schlaffe Überbrückung der Höhlung durch die Pelottenmembran die Bedeutung hat, daß die Pelotte von vornherein kräftig auf die Arterie geschnallt werden kann, ohne daß man befürchten muß, daß die Arterie anders als pneumatisch komprimiert wird, und daß ferner, wenn das System unter Druck gesetzt wird, auch beim höchsten Druck die Pelottenmembran niemals gespannt werden kann (außer am schmalen Rand der Pelotte vgl. S. 25). Hierdurch wird die Garantie geboten, daß der am Manometer abgelesene Druck wirklich in toto auf der Arterie lastet und daß nie eine gewisse Quote desselben durch eine entstehende Wandspannung der Membran getragen wird.

Für die glatte Ausführung der Messung ist natürlich erforderlich, daß das pneumatische System absolut luftdicht ist. Jede zu einem Entweichen von Luft führende Undichtigkeit verrät sich außer durch das Sinken des Quecksilbers im Manometer auch dadurch (und zwar schon früher), daß der unter Druck stehende Index während seiner Pulsationen mehr oder weniger rasch nach der einen oder anderen Seite wandert. Dies ist sehr störend, weil dabei der Index schließlich in eine der Ampullen abfließt und immer neu gebildet werden muß. Auch sonst ist von einer Sicherheit der Ablesung nicht die Rede, wenn man nicht die Garantie hat, daß während der Ablesung der Druck konstant bleibt. Unbemerktes Sinken des Druckes kann zu erheblichen Fehlern führen. Man muß sich deshalb stets um die Dichtigkeit des Systems kümmern und wenn sie zu wünschen übrig läßt, sie wieder herstellen. Zu diesem Zweck muß man vor allem die Stelle aufsuchen, wo die Luft entweicht. Hierfür verfährt man folgendermaßen: Falls der T-Hahn geschlossen ist (Stellung III, Abb. 3), so gibt zunächst die Seite, nach welcher der Index wandert, die Richtung an, nach welcher aus der Capillare Luft entweicht. Durch sukzessive Abklemmung des unter Druck stehenden Systems an den verschiedenen Zusammenfügungsstellen, evtl. auch durch Einlegen einer verdächtigen Stelle in eine Schale mit Wasser, in welchem Falle man Bläschen entweichen sieht, kann man dann leicht feststellen, wo die Undichtigkeit sitzt. Diese Prüfung kann vorgenommen werden, während das Instrument appliziert ist. Will man die Prüfung bei nicht appliziertem Instrument vornehmen, so darf man nicht unterlassen, bevor man das System unter Druck setzt, den Pelottenschlauch durch einen Schraubenquetschhahn abzuklemmen, da die Pelotte sonst überdehnt wird oder sogar platzen kann. Schadhafte Kautschukteile, unter Umständen die Pelotte selbst, müssen je nach dem Resultat der Prüfung ersetzt werden. Die Schläuche werden oft

an den Zusammenfügungsstellen undicht, weil sie sich mit der Zeit dauernd dehnen. In diesem Falle genügt es oft, das schadhafte Schlauchendchen abzuschneiden. Wichtig ist, wie schon erwähnt wurde, für die Erhaltung der Dichtigkeit des Systems die ausschließliche Verwendung nahtloser Schläuche, da sich bei Nahtschläuchen an der Nahtstelle beim Altern eine Rinne bildet, welche zwischen dem Schlauch und der Glasverbindung Luft entweichen läßt. Findet man bei der Prüfung unter Wasser nirgends ein sichtbar lokalisiertes Entweichen von Luftbläschen, so liegt das Sinken des Druckes oft daran, daß gewisse Schlauchstücke durch ihr Altern in toto porös und durchlässig geworden sind. Es kommt dies bei der heutigen schlechten Gummiqualität sehr oft vor. Man kann diese Porosität übrigens auch feststellen, wenn man die Schläuche der Länge nach dehnt, wobei sie rauh erscheinen. In diesem Falle muß man die schadhaften Schläuche erneuern.

Man darf nicht zu enge Schläuche verwenden, weil dadurch bei Veränderungen des Drucks im System abnorme Widerstände geschaffen werden, welche sich ungleich zu beiden Seiten des Index verteilen und deshalb den Index bei der Druckgebung zum Wandern bringen und dadurch das Arbeiten fast unmöglich machen. Die nämliche Wirkung hat es auch, wenn die weite Bohrung des T-Hahns auf der einen Seite durch Schmiermittel verengt ist. Damit letzteres nicht vorkommen kann, muß der Hahn so fein gearbeitet sein, daß er auch ohne Schmiermittel unter hohem Druck absolut fest schließt.

Um gleichzeitig mit dem Instrument die gewöhnlichen klinischen Druckmessungen vornehmen zu können, hat es sich bewährt, zwischen dem Manometer A (Abb. 1) und dem eigentlichen sphygmobolometrischen Apparat mittels eines T-Stücks und T-Hahns noch die gewöhnliche zum Manometer gehörende Druckmessungspelotte einzuschalten. Man kann dann je nach Belieben nach Umstellung dieses T-Hahns Druckmessungen oder sphygmobolometrische Messungen vornehmen. Man hat so das ganze hämodynamische Instrumentarium in kompendiöser Form beieinander. Bei der Verwendung des Apparats zur Sphygmobolometrie muß natürlich die Druckmessungspelotte und bei der Druckmessung das sphygmobolometrische System mittels des letzterwähnten T-Hahns ausgeschaltet werden. In der Abb. 1 ist im Interesse der Übersichtlichkeit die Einschaltung dieses T-Hahns und der Druckmessungspelotte weggelassen, dagegen ist sie in Abb. 1a dargestellt.

Technik.

Man setzt sich und den Kranken, falls dieser nicht bettlägerig ist, an eine Tischecke in der Nähe des auf dem Tisch stehenden Instruments. Zur Untersuchung der rechten Radialis ist es am bequemsten, die linksseitige Tischecke zu benutzen. Der Kranke sitzt dann links von dem Untersuchenden in einem rechten Winkel gegen diesen gedreht und legt die rechte Hand in der Frontalrichtung des Untersuchenden vor diesen auf den Tisch (vgl. die Situationsskizze Abb. 28 S. 72). Handelt es sich um die Untersuchung der linken Radialis, so wird am besten eine der beschriebenen symmetrische Aufstellung an der rechtsseitigen Tischecke gewählt. Bei der Untersuchung bettlägeriger Kranken setzt man sich zur Untersuchung der rechten Radialis rechts von dem Kranken

an die Längsseite des Bettes, für die Untersuchung der linken Radialis an die entgegengesetzte Seite. Der Apparat wird dabei in der Nähe der untersuchten Hand auf der Fläche des Bettes aufgestellt.

Nun wird zunächst auf der Haut der Verlauf der Radialis über dem Handgelenk nach der Palpation mit umgekehrter Stahlfeder durch einen dünnen und deshalb sofort trocknenden Tintenstrich markiert. Dann wird die Pelotte genau in der Längsachse der Radialis mitten auf dieselbe oberhalb des Handgelenks mittels der Bandvorrichtung M (Abb. 1) ziemlich kräftig aufgeschnallt, so daß die Radialis in ihrer ganzen Länge unter die Mitte der Pelottenhöhlung zu liegen kommt. Die seitlich das Band festklemmende Verschraubung S (Abb. 1) ist dabei gegen den Untersuchenden gerichtet (vgl. Fig. 1a), das freie Ende des Bandes von unten nach oben durch den Schlitz des Verschlußstückes geführt. Das Band ist absichtlich im Verhältnis zu der Breite des Schlitzes schmal gewählt, so daß man durch schräges Anziehen des Bandes dasselbe auch einem stark konisch geformten Arm (z. B. bei fetten Frauen) gleichmäßig adaptieren kann. Durch Anziehen der Spannschraube S' (Abb. 1) kann die Pelotte noch fester aufgepreßt werden. Der Pelottenschlauch wird bei der Pelottenapplikation zentripetal nach dem Oberarm hin gerichtet (Abb. 1a), damit man sich durch Palpation unterhalb der Pelotte davon überzeugen kann, daß die leere Pelotte die Arterie nicht komprimiert und daß die Arterie in der Mitte der Pelotte liegt. Während der ganzen sphygmobolometrischen Untersuchung hält der Kranke seine Hand in ungezwungener Haltung mit erschlafften Muskeln in der Mitte zwischen Pronation und Supination, so daß der Ulnarrand auf dem Tische ruht. Man muß die Kranken während der Untersuchung daran erinnern, daß sie die Muskeln nicht spannen dürfen.

Nachdem man so die Pelotte appliziert hat, erzeugt man bei offener Stellung des T-Hahns P (Abb. 1) einen Index in der Capillare, indem man den Alkohol aus einer der Ampullen E oder K durch vorsichtiges Neigen der Capillare in diese einfließen läßt. Der Index soll etwa 2—3 cm lang sein. Dann legt man die Capillare wieder horizontal. Gelingt die Indexbildung nicht sofort ohne Aufsplitterung der Flüssigkeit, so läßt man jeweilen die Flüssigkeit wieder in eine der Ampullen zurückfließen und bildet einen neuen Index. Ein aufgesplitterter Index hat übrigens bei der Ausführung der Messung keinen Nachteil, falls die Gesamtlänge der Flüssigkeitssäule nicht mehr als 2—3 cm beträgt. Im Verlauf der Untersuchung kann man, wenn der Index in eine der Ampullen abfließt oder sich aufsplittert, immer wieder leicht einen neuen Index bilden, indem man den T-Hahn in die Stellung II (Abb. 3) bringt, wodurch die Flüssigkeit wieder mobilisiert wird, ohne daß der Druck absinkt. Hat man in der Capillare einen guten Index, so setzt man mittels des Ballons das System bei horizontal liegender Capillare und bei der Hahnstellung I (Abb. 3) vorsichtig unter mäßigem Druck. Als Initialdruckwert wählt man gewöhnlich 90—100 mm Hg, bei sehr niedrigem Blutdruck auch weniger. Bei vorsichtiger Handhabung des Ballons verschiebt sich, wie gesagt, der Index durch die Druckgebung nicht. Sobald man dann den Hahn T schließt (Stellung III, Abb. 3), so fängt der Index an zu pulsieren. Man dreht nun die Spannschraube S' (Abb. 1) so weit nach rechts (im Sinne des Uhrzeigers) und spannt damit das Band, bis die Ausschläge für den betreffenden Manometerdruck nicht mehr zunehmen. Hat man das Band von vornherein fest genug geschnallt, so ergibt der Versuch, daß das

Nachspannen des Bandes keine Wirkung hat und nicht nötig ist. Man hat nun bloß noch den Optimaldruck auszuprobieren und die Ausschläge bei diesem abzulesen. Man verfährt dabei so, daß man mittels des Ballons den Druck im System stufenweise, jedesmal, ohne den Ballon loszulassen den T-Hahn öffnend, und ihn dann nach der Druckänderung sofort wieder schließend, von 10 zu 10 mm Hg so weit steigert, bis die Ausschläge optimal geworden sind, d. h. nicht mehr zunehmen. Die so erhaltenen möglichst großen Ausschläge sind das definitive Messungsresultat und geben das optimale Pulsvolumen der Radialis in Bruchteilen eines Kubikzentimeters. Ein Teilstrich der Skala entspricht, wie gesagt, 0,05 ccm. Bruchteile eines Teilstrichs werden nach dem Augenmaß abgeschätzt.

Bei der großen Empfindlichkeit des Index machen sich alle Einflüsse auf die Zirkulation, speziell auch die Atmungsschwankungen in sehr auffälliger Weise geltend, und es ist deshalb nicht immer leicht möglich, ganz scharf die Exkursionsgröße anzugeben, weil sie wechselt. Man hat infolgedessen auch bei im gewöhnlichen Sinn regelmäßigen Pulsen zwischen etwas verschiedenen Pulsgrößen zu wählen. Meist gibt man dabei die größten Pulse an. Man kann aber auch Grenzwerte angeben, d. h. bestimmen, zwischen welchen extremen Größen die einzelnen Pulse schwanken. Das ist natürlich vollends notwendig, wenn eine eigentliche Arrhythmie vorliegt.

Auf den später zu besprechenden Randpulsen (S. 25) beruht es, daß die Ausschläge des Index auch bei den höchsten, den Maximaldruck sogar überschreitenden Druckwerten nicht ganz schwinden. Das Vorkommen eines „Optimaldruckbereichs", d. h. der Erscheinung, daß die Ausschläge des Index oft nicht bloß bei einem Druck maximal oder optimal sind, sondern, nachdem die maximalen Exkursionen erreicht sind, oft auch bei weiter gesteigertem Druck noch eine Zeitlang gleich groß, d. h. optimal bleiben, bevor sie dann abnehmen, soll in einem späteren Abschnitt, welcher die Vorgänge bei der Pulsübertragung erörtert, besprochen werden (S. 25f.).

Über die graphische Aufnahme der volumbolometrischen Pulskurven. Isotonische Pulskurven.

Man kann, wenn man das scharf im durchfallenden Licht beleuchtete Bild des auf den optimalen Ausschlag eingestellten pulsierenden Index durch eine geeignete optische Vorrichtung auf eine rotierende photographische Trommel wirft, eine photographische Aufnahme der optimalen volumbolometrischen Pulskurve erhalten. In Abb. 4 ist der hierzu von mir konstruierte Apparat dargestellt, Abb. 5a u. 5b sind zwei auf diesem Wege erhaltene Kurven. In der zweiten dieser Kurven läßt sich gegenüber Abb. 5a sehr deutlich die Vergrößerung des Pulsvolumens durch die Digitaliswirkung erkennen. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß die so erhaltenen Kurven durch die Adhäsion der Flüssigkeit an der Wand der Capillare etwas entstellt und weniger detailreich sind als gute sphygmographische Kurven. Ich habe deshalb dieses Verfahren aufgegeben und zunächst durch die später zu besprechende Konstruktion des absoluten Volumbologramms nach dem Sphygmogramm (S. 46ff.) und durch die Methode der sphygmographischen Volumbolographie (vgl. S. 61ff.) ersetzt.

Außerdem habe ich auch eine nach Art der Frankschen optischen Pulskapsel gebaute, aber beidseitig ähnlich wie der Bolometerindex pneumatisch belastete Membrankapsel für die photographische Spiegelaufnahme des Volum-

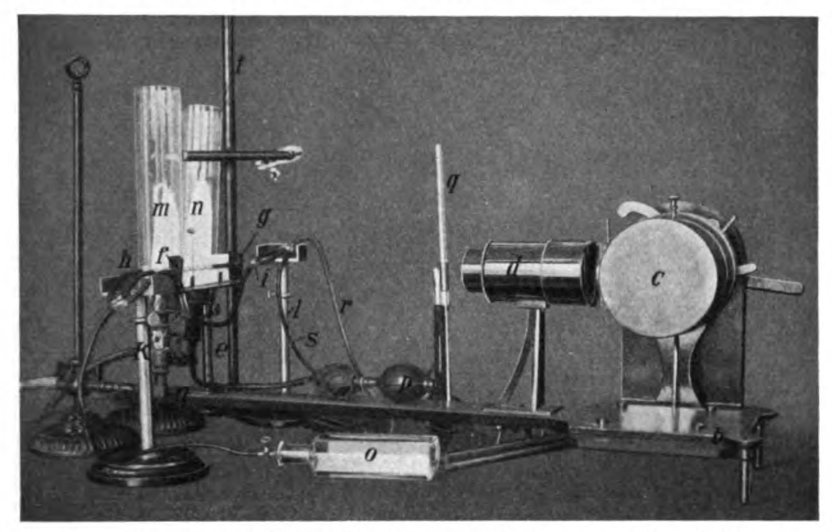


Abb. 4. Apparat zur graphischen Gewinnung volumbolometrischer Pulskurven durch direkte photographische Aufnahme der Indexausschläge.

bologrammes konstruiert. Abb. 6 zeigt die optische Doppelkapsel, Abb. 7 das Schema, nach welchem die Vorrichtung mit dem Bolometer verbunden wird. Der Flüssigkeitsindex wird während der Aufnahme eliminiert. Abb. 8 stellt ein mittels dieses optischen Verfahrens gewonnenes Volumbologramm dar.

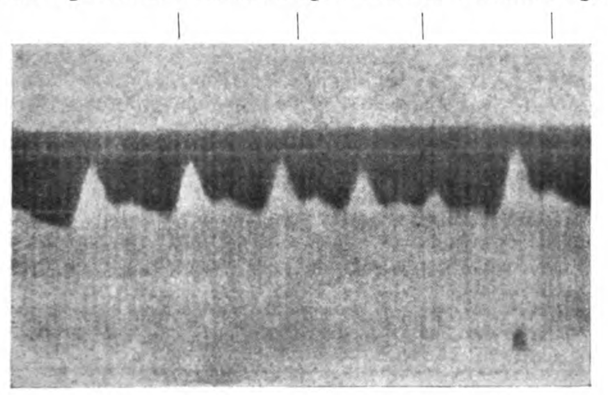


Abb. 5a. Photographische Aufnahme der Indexexkursionen, etwas verkleinert. Optimales Volumbologramm bei Arteriosklerose mit Irregularitas perpetua ohne Digitalis. Zeitmarken: Sekunden. Abscissendistanz 0,05 ccm. Optimaldruck 140. Größtes Pulsvolumen 0,055 ccm, größte Pulsarbeit 10,47 gcm. Dauer des Anstieges $^1/_5{}''$. Größter Pulseffekt (S. 50) 52 gcm.

Ich bemerke, daß diese optische Aufnahme von Bolometerkurven wohl die vollkommenste Art ist, um überhaupt auf optischem Wege mittels des Frankschen Spiegelverfahrens den Puls zu registrieren, da dem Frankschen

Apparat meines Wissens eine zweckmäßige und einwandfreie Vorrichtung zur Entnahme des Pulses fehlt. Abgesehen von der Verwendbarkeit dieser Art von Kurven zu sphygmobolometrischen Zwecken, d. h. zur Beurteilung

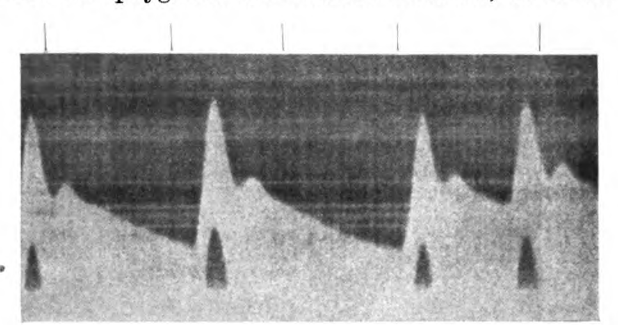


Abb. 5b. Photographische Aufnahme der optimalen Indexexkursionen, in gleichem Maße verkleinert wie in Abb. 5a. Derselbe Fall wie 5a, aber unter Digitaliswirkung. Zeitmarken: Sekunden. Optimaldruck 135 mm Hg. Größtes Pulsvolumen 0,165 ccm. Größte Pulsarbeit 30 gcm. Dauer des Anstiegs $^1/_6''$. Größter Pulseffekt (S. 50) 180 gcm.

der Volum- und Arbeitswerte des Pulses, kann man an denselben natürlich auch alle anderen Eigenschaften des Pulses feststellen. Es ist dabei zu bemerken, daß diese Art von Pulskurven die Eigenschaft von „isotonischen" Pulskurven

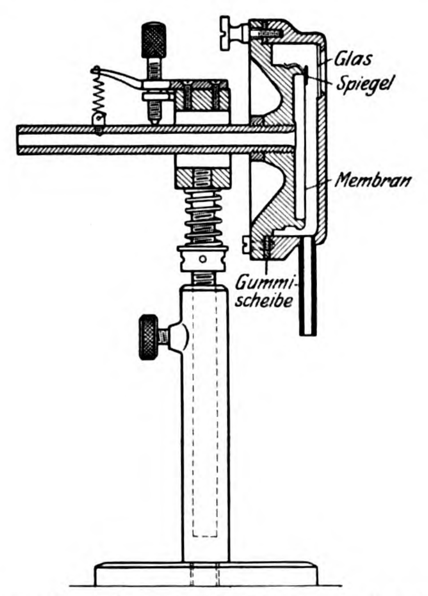


Abb. 6. Optische Doppelkapsel (Differentialkapsel, beidseitig belastete Spiegelsegmentkapsel) zur Aufnahme von Volumbologrammen.

hat, weil es sich um reine Volumausschläge handelt, die im Verlaufe des Einzelpulses mit keiner merklichen Spannungszunahme der entlasteten Arterienwand verbunden sind, da ja die Arterienwand äquilibriert und ohne zunehmenden Gegendruck sich gegen das große Luftreservoir hin bewegt. Die Kurven werden

für alle Druckstufen von je 10—20 mm Hg aufgenommen und dann die höchste der erhaltenen Kurven der Volum- und Arbeitsberechnung zugrunde gelegt. Entweder vor oder nach der Kurvenaufnahme kann man die Eichung der Kurve vornehmen, indem man die Pelotte abklemmt und dann durch manuellen Druck

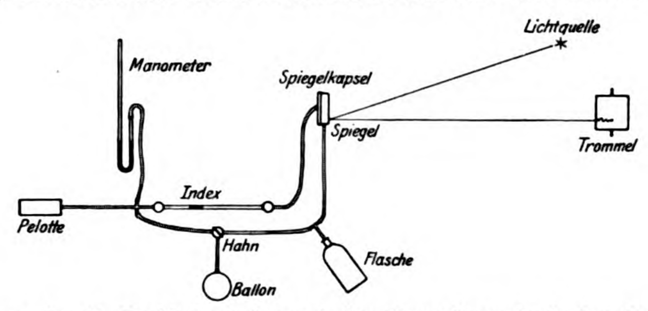
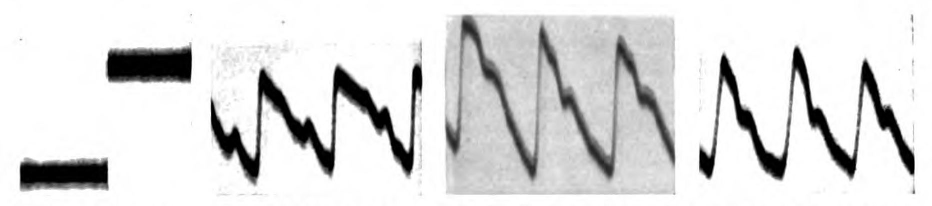


Abb. 7. Schema für die Verbindung der optischen Doppelkapsel mit dem Volumbolometer zur Aufnahme von Volumbologrammen.

auf den die Pelotte mit dem Indexmanometer verbindenden Schlauch dem Index eine Eichexkursion von zwei Teilstrichen (0,1 ccm) gibt, die man auf der photographischen Trommel sich aufzeichnen läßt. Abb. 8 gibt auch diese Eichung wieder (links). Da sich der Eichungswert nicht ändert, so braucht man



Eichung 0,1 ccm. Druck 100 mm Hg. Optimaldruck 120 mm Hg. Optimales Pulsvolumen 0,15 ccm. Druck 140 mm Hg.

Abb. 8. Volumbologramm, aufgenommen mit der optischen Doppelkapsel. Isotonische Pulskurve.

die Eichung nicht jedesmal vorzunehmen, tut aber gut, den Eichungswert auf jeder Kurve zu verzeichnen.

Gegenwärtig ist noch eine Konstruktion im Gange, welche es gestatten wird, nach dem Prinzip der doppelt belasteten Membran mittels des Jaquetschen Sphygmokardiographen auch pneumatische Volumbologramme in Rußschreibung zu erhalten. Sie wird in der Neuauflage meines Lehrbuches beschrieben werden.

Über die Vorgänge, welche bei der Übertragung des Pulses auf das Volumbolometer stattfinden.

Nachdem die Pelotte ohne pneumatischen Druck auf der Arterie appliziert ist und nun das pneumatische System unter allmählich gesteigerten Druck gesetzt wird, preßt sich die Pelottenmembran mit dem am Manometer abgelesenen Druck auf die Arterie, und nachdem man den Index gebildet

und den Hahn P (Abb. 1) geschlossen hat, fängt der Index an zu pulsieren. Dabei spielen sich folgende Vorgänge ab: Bei minimalem pneumatischen Druck, der nur gerade genügt, um die Membran der Arterie anzuschmiegen, wird die Membran durch den Puls nur ganz wenig in Bewegung gesetzt und es finden deshalb nur ganz minimale Indexausschläge statt. Diese entsprechen zunächst der natürlichen Exkursion der unbelasteten Arterie. In dieser Phase des Versuchs entspricht also die Exkursion ungefähr der drucklosen Plethysmographie. Steigert man dann den Druck weiter, so werden die Ausschläge zunächst durch Äquilibrierung der Expansionsstarre der Arterienwand, ohne daß diese noch eingedrückt wird, zunächst stetig etwas größer. Erst wenn der Außendruck den Minimaldruck erreicht, was nach einwandfreier, in meinem Lehrbuch beschriebenen Messung bei 30—50 mm Hg der Fall ist[1]), fängt die Arterie an, wirklich eingebuchtet zu werden, und hierdurch werden nun die Ausschläge plötzlich unstetig größer und auch rapider. Der Druck, den man in diesem Moment abliest, ist also der Minimaldruck. Man könnte nun glauben, daß in diesem Momente unter dem Einfluß des Minimaldrucks die Arterie für einen Augenblick ganz zusammenklappen müsse. Dies ist jedoch nicht der Fall, weil der tiefste Punkt des Wellentals der Pulskurve bloß einen mathematischen Punkt darstellt und weil also der Minimaldruck in der Arterie nur während einer unmeßbar kurzen Zeit dauert. Während dieses kurzen Momentes hat die Arterienwand nicht Zeit, mehr als eine minimale Einwärtsbewegung gegen das Arterieninnere zurückzulegen. Im nächsten Moment wird sie durch den sofort den Minimaldruck übertreffenden Pulsdruck schon wieder gehoben. Aus diesem Grunde entspricht der Minimaldruck, was, wie ich gezeigt habe, für die Minimaldruckbestimmung sehr wichtig ist, zwar einer plötzlichen unstetigen Vergrößerung der Ausschläge, aber trotzdem sind diese Ausschläge, absolut genommen, immer noch sehr klein. Je mehr nun aber der Außendruck, welcher die Arterie belastet, gesteigert wird, während einer um so längeren Zeit überschreitet der Außendruck den Arteriendruck, die Äquilibrierung der Arterienwand dauert also nun immer länger und infolgedessen hat die Arterienwand Zeit, bei der Diastole des Herzens immer stärker nach dem Arterieninnern hin zu oszillieren. Die Ausschläge nehmen also zu. So geht der Vorgang bei zunehmender Drucksteigerung weiter, die Arterienwand wird immer mehr, d. h. länger, äquilibriert, und infolgedessen schwingt sie immer ausgiebiger hin und her, die Ausschläge werden immer größer, um schließlich das Optimum oder Maximum zu erreichen. Der Druck, bei welchem dies geschieht, wird, wie schon erwähnt, Optimaldruck genannt und ist außer von dem arteriellen Druck auch von der Form des absteigenden Pulsschenkels abhängig, weil diese die Oszillationsdauer des Zurückschwingens der Arterienwand beeinflußt. In betreff des eigentlichen Wesens des Optimaldrucks verweise ich auf die im Druck befindliche Neuauflage meines Lehrbuchs der klinischen Untersuchungsmethode. Diese optimalen Ausschläge dienen, wie gesagt, als Maß für das klinische Pulsvolumen oder für die herzsystolische Pulsfüllung; mit welcher Berechtigung, wird später diskutiert werden. Wenn man nun den Druck

[1]) Vgl. auch meine Arbeiten: H. Sahli: Über die Messung des arteriellen Blutdrucks beim Menschen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 24. 1923 und H. Sahli: Zur Kritik des arteriellen Minimaldrucks (I.). Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 4, S. 475. 1922 und Zur Kritik des arteriellen Minimaldrucks. II. Ibidem Bd. 6, S. 515. 1923.

im System noch weiter steigert, so nehmen die Ausschläge wieder ab. Es rührt dies teils davon her, daß bei zunehmendem Druck im pneumatischen System die gegebene Energie des Pulses, da sie gleichzusetzen ist dem Produkt aus Kraft bzw. Last und Weg, die Arterienwand nicht mehr so weit zu heben vermag wie vorher, weil die Last zugenommen hat, teils und vornehmlich aber auch davon, daß die zunehmende Mobilisierung der Arterienwand schließlich dazu führt, daß während des Wellentals die obere Arterienwand bei ihrem Einwärtsflottieren die untere Arterienwand berührt. Sobald letzteres auch nur während eines Momentes geschieht, wird ein Teil der Pulswelle von der Pelotte reflektiert, während dies vorher wegen der völligen Nachgiebigkeit des pneumatischen Systems und dank der Geräumigkeit des Luftreservoirs, welche einen durch den Puls selbst bedingten merklichen Überdruck im System nicht zustande kommen läßt, nicht geschah. Infolge der Reflexion der Pulswelle an der kollabierten Stelle der Arterienwand überträgt sich nun nicht mehr die ganze Pulswelle auf die Pelotte, und die Indexausschläge nehmen also ganz besonders auch aus diesem Grunde ab. Diese Abnahme ist nun aber auch wieder ein progressiver, immer stärker werdender Vorgang, ähnlich wie die vorherige Zunahme, einerseits weil die zunehmende Mehrbelastung den Weg der Arterienwand immer mehr verkleinert und andererseits weil durch die Zunahme der Dauer des Arterienverschlusses ein immer größerer Teil der Welle reflektiert wird und infolgedessen nicht mehr auf die Pelotte wirkt. Die Ausschläge werden aber niemals, auch bei den höchsten Druckwerten nicht, Null, und zwar deshalb, weil am schmalen Rande der Pelotte, da, wo sich die Membran umbiegt, niemals die volle Belastung der Arterie durch den Manometerdruck stattfindet. Hier am Rande der Pelotte ist vielmehr infolge der schrägen Richtung des Drucks der Pelottenmembran und außerdem weil ein Teil des Innendrucks hier durch die sich spannenden Randteile der Pelottenmembran getragen wird, die Belastung der Arterie immer so gering, daß die Arterie hier immer noch einen Teil des Pulses auf die Pelotte übertragen kann. Diese auch bei den höchsten Druckwerten des Manometers persistierenden Indexpulse bezeichne ich deshalb als Randpulse. Die geschilderten Vorgänge der zunehmenden und dann abnehmenden Ausschläge des Index sind vollkommen ähnlich denjenigen, welche sich am Sphygmographen bei zunehmender Federspannung abspielen. Auch für die sphygmographische Kurve existiert, wovon bei der Sphygmobolographie noch die Rede sein wird, eine optimale Federspannung und eine optimale Kurvenhöhe. Das optimale Pulsvolumen entspricht gewissermaßen der optimalen Ausbeute, die man bei der geschilderten Versuchsanordnung von einem gegebenen Puls erhalten kann.

Nun ist aber noch die interessante Erscheinung zu diskutieren, daß, nachdem die größten Ausschläge erreicht sind, man häufig trotz weiterer Drucksteigerung im System eine Zeitlang die Ausschläge noch gleich groß bleiben sieht, bevor sie abzunehmen beginnen. Ich habe diese Erscheinung als das Vorhandensein eines „Optimaldruckbereichs" bezeichnet, was besagt, daß es nicht bloß einen Optimaldruck gibt, sondern eine gewisse Druckbreite, bei welcher die Ausschläge optimal ausfallen. Diese Erscheinung hat verschiedene Ursachen. Sie beruht einesteils darauf, daß sich eine Zeitlang der vergrößernde Einfluß der zunehmenden Mobilisierung der Arterienwand und der verkleinernde Einfluß der Mehrbelastung der Arterie das Gleichgewicht halten, andererseits auf einer störenden

Einwirkung der oben erwähnten Randpulse, welche sich dem Hauptpuls der Pelotte hinzuaddieren, so daß die sonst durch die Wellenreflexion zu erwartende Verkleinerung des Pelottenpulses oberhalb des Optimaldrucks zunächst eine Zeitlang kompensiert wird. Mit Rücksicht auf diese Wirkung der Randpulse empfiehlt es sich, nicht, wie ich es früher empfahl, den höchsten Wert des Optimaldruckbereichs, sondern den niedrigsten als den richtigen Optimaldruck zu betrachten und mit diesem also die nachher zu besprechende Arbeitsberechnung vorzunehmen.

Diskussion der Eigenschaften des registrierenden Systems des Volumbolometers.

Der Einfluß der Größe des Index auf die Größe der Ausschläge.

Es handelt sich bei der registrierenden Indexvorrichtung des Volumbolometers um ein System von sehr geringer Trägheit, aber starker Dämpfung, welche keine störenden Eigenschwingungen aufkommen läßt. Es ist diese starke Dämpfung natürlich für die Methode von sehr großer Bedeutung und ein Vorteil, welcher bei keiner anderen Registriervorrichtung erreicht wird. Von dem Fehlen störender Eigenschwingungen kann man sich leicht überzeugen, wenn man den Index durch die Stempelstöße einer Pravazschen Spritze mit einer der Pulsbewegung entsprechenden Geschwindigkeit und Ausschlagsgröße in Bewegung versetzt, während das Bolometer etwas seitlich von der Arterie appliziert ist. Auf der anderen Seite kann aber die Frage aufgeworfen werden, ob die dämpfende Reibung des Index nicht unter Umständen die Größe der Ausschläge beeinflussen und fälschen und die Details der Kurvenform beeinträchtigen kann. Hierüber haben meine Untersuchungen ergeben, daß eine Veränderung der Länge des Index, der ja die Reibung proportional sein muß, von 1 bis auf 3 cm die Größe der Ausschläge nicht beeinflußt. Benutzt man dagegen einen Index von 5—6 cm Länge, oder läßt man sogar die Flüssigkeit von der Ampulle aus in die Capillare pulsieren, so findet man, daß nun die Reibung eine störende Rolle zu spielen beginnt, indem die Ausschläge nicht bloß verlangsamt, sondern auch verkleinert werden. Hieraus ergibt sich, daß man mit der Größe des Index nicht über 3 cm hinausgehen soll, daß aber unterhalb dieser Grenze die Länge des Index keine Rolle mehr spielt.

Der systolische Volumzuwachs für 5 cm der Radialislänge wird durch die Indexausschläge des Volumbolometers in natürlicher Größe wiedergegeben.

Bei der gewählten und erprobten Einrichtung des Instruments wird das Pulsvolumen nicht bloß relativ, sondern absolut, in natürlicher Größe durch die Indexausschläge wiedergegeben und gemessen. Dies läßt sich zunächst experimentell in folgender Weise zeigen: Wenn man in dem auf die Radialis mit Optimaldruck applizierten Volumbolometer die Flasche von 100 ccm Inhalt durch eine ganz kleine Flasche von bloß 10 ccm Inhalt ersetzt, und dann, immer die Ausschläge bei sonst gleichbleibender Einstellung bestimmend, durch Einschaltung größerer Reserveflaschen den Luftraum sukzessive vergrößert, so beobachtet man, daß bei 10 ccm Luftraum ganz kleine Ausschläge vorhanden sind, welche den Ausschlägen des früheren Druckbolometers entsprechen, daß dann aber bei Vermehrung

des Luftgehalts des Systems diese Ausschläge immer mehr zunehmen. Wenn aber schließlich der Luftraum den Grenzwert von etwa 100 ccm überschreitet, so findet eine weitere Vergrößerung der Ausschläge nicht mehr statt. Da nun das Maximum der Ausschläge offenbar nur dann erreicht wird, wenn die Ausschläge dem wirklichen Pulsvolumen der Arterie entsprechen und da die Ausschläge nicht größer werden können als dieses, so ist der Schluß gerechtfertigt, daß bei einem Rauminhalt der Flasche von 100 ccm das Pulsvolumen in natürlicher Größe wiedergegeben wird. Die Ursache der bei geringerem Luftgehalt der Flasche stattfindenden Verkleinerung der Ausschläge liegt offenbar darin, daß der Puls sich infolge der dann im System durch ihn selbst entstehenden Druckerhöhung selbst abdrosselt, und zwar um so mehr, je größer die entstehende pulsatorische Drucksteigerung im System, bzw. je kleiner nach dem Mariotteschen Gesetz der Luftraum ist. Die mathematische Darstellung dieser Verhältnisse habe ich in Bd. 117 des Dtsch. Arch. f. klin. Med. gegeben. Ich habe dort durch eine mathematische Ableitung gezeigt, daß der Puls durch die Indexausschläge dann in natürlicher Größe wiedergegeben wird, wenn der links vom Index liegende Luftraum des Systems gegenüber dem gesamten Luftraum verschwindend klein ist. Praktisch trifft dies zu, wenn der Inhalt der Luftflasche mindestens 100 ccm beträgt.

Berechnungen bei der Volumbolometrie.

Wenn man mittels des Volumbolometers das Einzelpulsvolumen bestimmt hat, so läßt sich zunächst die Arbeit des Einzelpulses berechnen, und zwar nach der Passavantschen Formel, deren Geschichte und Ableitung, ebenso wie ihre Gültigkeit für den Puls, ich in meinen früheren Arbeiten dargestellt habe (vgl. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117). Wenn A die Arbeit des Pulses in gcm, P der Optimaldruck in cm Hg, V das optimale Pulsvolumen in ccm ist, so lautet diese Formel:

$$A = V \cdot P \cdot 13{,}6 \text{ gcm.}$$

Mit Rücksicht auf die auf S. 25f. gegebene Erklärung des Optimaldruckbereichs benutzt man für diese Ausrechnung in den Fällen, wo ein solcher Optimaldruckbereich existiert, den niedrigsten Optimaldruck.

Außerdem läßt sich durch Multiplikation mit der Pulsfrequenz pro Minute aus dem Einzelpulsvolumen das Minutenpulsvolumen und ebenso aus der Einzelpulsarbeit die Minutenpulsarbeit berechnen.

Man kann natürlich ein für allemal bei den Arbeitsberechnungen das spezifische Gewicht des Quecksilbers, da sich dies immer als konstanter Faktor wiederholt, weglassen, wenn man auf die absolute Angabe in gcm verzichten und sich mit unbenannten Zahlen begnügen will.

Normalwerte für das Volumen und die Arbeit des Radialpulses.

Die Volum- und Arbeitswerte des Radialpulses variieren schon bei Gesunden so stark, daß es schwer ist, Normen anzugeben. da Cunha[1]) fand folgende Mittelwerte:

[1]) da Cunha: Beitrag zur Beurteilung der Volumbolometrie. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1917. Nr. 46.

Tabelle 1.

Kinder beiderlei Geschlechts von 6—9 Jahren:
Mittel des Einzelpulsvolumens 0,06 ccm,
Mittel der Einzelpulsarbeit 6,8 gcm.

Erwachsene:

Alter	Männer		Frauen	
	Einzelpuls-volumen (Mittelwert)	Einzelpuls-arbeit (Mittelwert)	Einzelpuls-volumen (Mittelwert)	Einzelpuls-arbeit (Mittelwert)
10—15 Jahren . . .	0,05 ccm	6,0 gcm	0,05 ccm	5,7 gcm
16—19 „ . . .	0,08 „	9,8 „	0,07 „	9,6 „
20—29 „ . . .	0,09 „	10,3 „	0,07 „	8,6 „
30—39 „ . . .	0,1 „	12,4 „	0,08 „	11,1 „
40—69 „ . . .	0,1 „	12,5 „	0,78 „	11,3 „
50—59 „ . . .	0,12 „	15,9 „	0,12 „	18,2 „
60 und mehr	0,13 „	16,6 „	0,11 „	23,3 „

Da das jetzige Instrument eine bessere Applikation gestattet als das von da Cunha angewandte, so sind diese Normalwerte für das neuere Instrument um etwa $^1/_3$ zu vergrößern. Die Werte steigen also mit dem Alter im ganzen kontinuierlich an.

Die individuellen Werte weichen von den Mittelwerten ziemlich stark ab, und zwar ist hierfür weder das Alter, noch das Körpergewicht, noch auch die Körperlänge und, wie arteriometrische Messungen ergeben, auch nicht das Arterienkaliber maßgebend. Ich habe deshalb für die individuellen Abweichungen den Begriff der individuellen zirkulatorischen Konstitution aufgestellt, bei welcher offenbar sehr zahlreiche Faktoren wie Körperbau, Lebensweise, Beschäftigung und vor allem der Zustand des Nervensystems die entscheidende Rolle spielen. Daß eine absolute Norm der dynamischen Werte nicht zu erwarten ist, sondern sehr große individuelle Schwankungen vorkommen, war vorauszusehen. Einen ähnlichen Anstieg mit dem Alter wie das Einzelpulsvolumen und die Einzelpulsarbeit zeigen auch die Minutenwerte. Der kontinuierliche Anstieg aller Werte mit zunehmendem Alter hat mich zum Begriff der senilen Hyperzirkulation geführt. Sie beruht wohl darauf, daß infolge der geringen Leistungsfähigkeit und Assimilationsfähigkeit der senilen Gewebe diese einen beträchtlicheren Zirkulationsbedarf haben als jugendliche Gewebe. Die senile Hyperzirkulation ist wahrscheinlich ein wesentlicher ätiologischer Faktor für das Zustandekommen der Arteriosklerose im höheren Alter. Aus der Annahme eines größeren Zirkulationsbedürfnisses der senilen Gewebe erklärt sich auch die Anstrengungsdyspnoe älterer Personen, auch wenn sie keine deutliche Arteriosklerose zeigen.

Für die praktische Verwertung der Sphygmobolometrie muß auch auf den großen Einfluß vorübergehender Aufregungszustände, z. B. in der Sprechstunde des Arztes, aufmerksam gemacht werden. Schon die ungewohnte Applikation des dem Kranken unbekannten Apparates kann eine Erregung hervorrufen, welche die dynamischen Werte erheblich in die Höhe treibt. Man muß deshalb vor der bolometrischen Untersuchung auf Beruhigung der Kranken

bedacht sein. Selbstverständlich ist es auch, daß nicht unmittelbar nach einer körperlichen Anstrengung untersucht werden darf.

Die individuellen und zeitlichen Verschiedenheiten erschweren es natürlich, den dynamischen Pulswerten ohne weiteres anzusehen, ob es sich um eine normale oder um eine pathologisch verkleinerte Zirkulation handelt. Jedenfalls sind hierzu wegen der zeitlichen Schwankungen wiederholte Untersuchungen notwendig. Jedoch kann oft schon eine einzelne Untersuchung, falls die gefundenen Resultate weit von den Mittelwerten abstehen, den Verdacht einer anormalen Zirkulation begründen. Bei den praktisch hauptsächlich in Betracht kommenden Fällen, z. B. bei der Indikationsstellung einer Digitalistherapie bekommt man meist ohne weiteres klaren Aufschluß, indem die Fälle, welche einer solchen Therapie bedürfen, auch bei regelmäßiger Herzaktion ein abnorm kleines Pulsvolumen darbieten, so daß in diesen Fällen, falls überhaupt krankhafte zirkulatorische Erscheinungen vorliegen, man über die Insuffizienz der Herzaktion meist kaum im Zweifel bleibt. Bei unregelmäßigen Pulsen muß in diesem Sinn natürlich das Minutenpulsvolumen verwertet werden, da hier neben abnorm kleinen Pulsen auch sehr große Pulse vorkommen.

Fehlerquellen.

Die Volumbolometrie kann bei Schlängelung der Radialarterie und bei sehr starker Fettentwicklung der Haut über der Radialis fehlerhafte Resultate ergeben. Bei geschlängelter Arterie ist dies deshalb der Fall, weil die Schlängelung zu einer Dislokationsbewegung der Arterie als Ganzes führt, die sich auf das Bolometer überträgt, so daß das gefundene Pulsvolumen zu groß erscheint. Diese Dislokationsbewegungen beruhen zwar auf einer tatsächlichen Vermehrung des von der Pelotte gefaßten Pulsvolumens, da die Dislokation auf einer Streckung der geschlängelten Arterie durch ihre Volumzunahme beruht. Aber dennoch ist die Bestimmung hier mit einer Fehlerquelle behaftet, weil infolge der Schlängelung der Puls von einem längeren Arterienstück aufgenommen wird als bei gerader Arterie. Man kann aber in diesem Falle an den gefundenen Werten eine Korrektur anbringen, indem man nach der Palpation die Schlängelungskurve des von der Pelotte umfaßten Arterienstücks möglichst genau auf ein Papier zeichnet und dann die Länge der Schlängelungskurve mittels eines eingestellten Zirkels linear ausmißt und die gefundenen dynamischen Werte im Verhältnis der Pelottenlänge zu der so gefundenen Arterienlänge reduziert. Bei fettleibigen Kranken, besonders Frauen mit dicken Handgelenken, ist den gefundenen Werten, wenn sie klein sind, wenig Vertrauen entgegenzubringen, weil sich der Puls unter Umständen in den dicken Fettmassen abschwächt. Nur wenn der Puls trotz des Fettes gut und relativ oberflächlich zu fühlen ist, sind die Werte brauchbar, andernfalls sind sie zu klein. Jedoch handelt es sich hier im ganzen um seltene Ausnahmefälle. Natürlich muß man sich in jedem Falle auch von allfälligen Anomalien der Radialis, z. B. von einem eventuellen abnormen Verlauf des Hauptteils des Radialis nach dem Handrücken, wie er nicht selten vorkommt, überzeugen. In solchen Fällen erhält man natürlich an der gewöhnlichen Stelle der Radialis keine brauchbaren Werte. Bei abnorm kalten oder schwitzenden Händen ist ohne Vornahme der Arteriometrie das Pulsvolumen wegen den hier zu erwartenden vasomotorischen Anomalien nur

mit Vorsicht für die Beurteilung der Gesamtzirkulation zu verwerten, ebenso bei gelähmten Gliedern, welche gewöhnlich, wenigstens eine Zeit nach dem Einsetzen der Lähmung, durch die Verengerung der Arterien eine verminderte Blutzufuhr erhalten. In diesen Fällen ist zu sicheren Aufschlüssen über die Gesamtzirkulation die ergänzende Methode der Arteriometrie erforderlich.

Der Schapowaloffsche Pulssammler.

Das Instrument löst die Aufgabe, ohne die früher besprochene Multiplikation des Einzelpulsvolumens mit der Pulsfrequenz das Minutenpulsvolumen durch ein direktes Verfahren zu bestimmen. Dies ist hauptsächlich bei unregelmäßigen Pulsen nützlich, bei welchen die Ablesung jedes einzelnen Ausschlages nicht mit Sicherheit möglich ist. Die Verwendung des Pulssammlers kann aber auch bei regelmäßigem Puls Vorteile haben, weil bei dem Multiplikationsverfahren die Atmungsschwankungen der Pulsgröße nur schätzungsweise berücksichtigt werden können. Das Instrument ist nach dem Typus der Wasseruhr konstruiert, indem es die Flüssigkeitsmenge mißt, welche in einer Minute aus einem Gefäß unter der Triebkraft des Pulses abfließt. Jeder Puls bringt ein seinem Volumen gleiches Volum Flüssigkeit (Alkohol) zum Abfließen aus einem oberen in ein unteres Gefäß. Die Aufgabe wäre theoretisch durch Verwendung von Ventilen leicht zu lösen. Praktisch ist aber diese Lösung nicht möglich, weil alle Ventile für die zur Verfügung stehende, durch die Flasche des Volumbolometers auf ein Minimum reduzierte Druckkraft des Pulses viel zu träg sind. Dagegen ist Dr. Schapowaloff die Lösung der Aufgabe in praktischer und relativ einfacher Weise gelungen durch die Verwendung von Oberflächen- und Meniscuskräften an Stelle von Ventilen. Auf eine genauere Beschreibung des Apparates muß hier verzichtet werden, und ich verweise in dieser Beziehung auf die Darstellung in der neuen Auflage meines Lehrbuchs der klinischen Untersuchungsmethoden. Die Pulssammlung durch dieses Verfahren ist bei unregelmäßigen Pulsen mit einem gewissen Fehler behaftet, der darin liegt, daß eigentlich jeder Puls bei Arrhythmien seinen eigenen Optimaldruck hat, was bei der Pulssammlung natürlich nicht berücksichtigt werden kann. Durch die auf S. 20ff. beschriebenen graphischen Methoden und das später zu beschreibende Verfahren der Sphygmobolographie sowie durch die Umzeichnung des gewöhnlichen Sphygmogrammes in ein absolutes Volumbologramm (vgl. S. 46ff.) läßt sich die Aufgabe der Pulssammlung für unregelmäßige Pulse auch graphisch lösen.

Die Volumbolometrie als klinische Methode.

Die Volumbolometrie ohne ihre später zu besprechende Verfeinerung durch die Zusatzmethode der Arteriometrie ist eine Methode zur dynamischen Pulsuntersuchung für den täglichen Gebrauch der Klinik und des praktischen Arztes. Ihre Anwendung ist einfach und expeditiv und erfordert nicht einmal, daß der Kranke sich auszieht. Das Instrumentarium ist leicht transportabel. Die Methode gibt in direkter und anschaulicher Weise und ohne Rechnung Aufschluß über das Pulsvolumen und die Strömungsverhältnisse in der Radialarterie und unter Berücksichtigung des gleichzeitig gewonnenen Optimaldrucks durch eine einfache Multiplikation auch über den Arbeitswert des Radialpulses. Sie faßt das, was der Praktiker mittels der Palpation des Pulses schätzt, in exakte Zahlen. Für die Klinik hat die Methode den Vorteil, daß die Resultate auf große Distanz dem Auditorium demonstriert werden können. Dikrotie, Monokrotie, Polykrotie und alle Arrhythmien lassen sich damit einem größeren Zuschauerkreis leicht sichtbar demonstrieren, ebenso die Atmungsschwankungen, der Pulsus paradoxus und alternans. Technisch ist die Applikation des Volumbolometers viel leichter als die des Sphygmographen. Für die Beurteilung der

Zirkulationsgröße läßt sich die Methode im allgemeinen auch ohne die Zusatzmethode der Arteriometrie verwenden. Eine genauere Kritik der Bedeutung der Methode kann jedoch erst gegeben werden, wenn auch noch diese Zusatzmethode besprochen sein wird.

Die Frage der Durchflußkorrektur und allfälliger anderer Korrekturen des gefundenen bolometrischen Pulsvolumens.

Es kann bei der Verwendung des bolometrischen Pulsvolumens als Maß der Zirkulationsgröße der Einwand erhoben werden, daß das bolometrische Pulsvolumen nicht den ganzen Betrag des wirklichen Pulsvolumens oder der Pulsfüllung eines 5 cm langen Stückes der Radialis angebe, weil bis zur maximalen Hebung der Pelottenmembran ein Teil der in die Arterie getriebenen Blutmenge, wegen der großen Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle schon an die Peripherie gelangt und dort in die Capillaren abfließt und aus diesem Grunde nicht zur Übertragung auf das Bolometer und somit auch nicht zur Messung gelangt. Dieser Einwand ist prinzipiell berechtigt. Der dadurch entstehende Fehler läßt sich aber folgendermaßen berechnen: Wenn Abb. 9 das konstruierte absolute Volumbologramm, von welchem später auf S. 46ff. die Rede sein wird, darstellt, d. h. die an der Hand des Sphygmogramms und der Volumbolometrie nach absolutem Volummaß gezeichnete Pulskurve, so entspricht die Höhe db der Größe des bolometrischen Pulsvolumens. Der ihm anhaftende Fehler, von welchem die Rede war, beruht nun darauf, daß schon während des Anstiegs der Pulswelle, also während der Ausbildung der Linie ab des Bologramms, ein gewisses Quantum Blut nach der Peripherie abfließt, so daß die Linie bd nicht das genaue Maß der wirklich in das untersuchte Arterienstück getriebenen Blutmenge gibt, sondern etwas kleiner ist. Der Fehler ist analog, wie derjenige der Plethysmographie, nur wegen der Äquilibrierung der Arterienwand außerordentlich viel kleiner. Folgende Überlegung gestattet die Berechnung des Fehlers: Die gesuchte, dem Bologramm entgehende Blutmenge fließt in der Zeit *ad* nach der Peripherie ab unter dem Einfluß des während jedes Zeitmomentes des Anstiegs *ab* in der Arterie bestehenden Drucks, der vom Minimaldruck bis zum Maximaldruck wächst. Nun kann das Volumbologramm offenbar auch als Druckkurve angesehen werden, da es ja in seiner Form laut Konstruktion (vgl. S. 46ff.) dem Sphygmogramm des Jaquetschen Sphygmographen entspricht. Wie ich in meinem Lehrbuch gezeigt habe (6. Aufl., Bd. 1, S. 237), hat die Kurve des Jaquetschen Sphygmographen die wertvolle Eigenschaft, daß innerhalb einer Kurve die Ordinaten der einzelnen Punkte proportional dem in dem betreffenden Zeitmoment herrschenden Überdruck über den Minimaldruck sind. Infolgedessen kann in der Abb. 9 für den aufsteigenden Schenkel *ab* ein Mittelwert des Überdrucks (der Pulsamplitude) aus der Kurve berechnet werden. Dieser Mittelwert wird gemessen durch die Hälfte der Höhe bd, also durch de. Das oben erwähnte Abfließen des Blutes schon

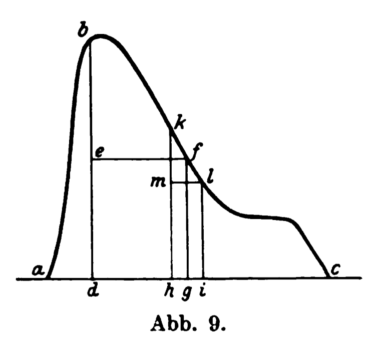


Abb. 9.

während des Kurvenanstiegs kann man sich nun so vorstellen, daß man annimmt, daß dasselbe statt unter dem kontinuierlich und ziemlich geradlinig von a bis b steigenden Druck, vielmehr unter dem vorhin konstruierten mittleren Überdruck ed erfolgt. Bei dieser berechtigten Annahme gibt uns der Verlauf des absteigenden Kurvenschenkels bc darüber Aufschluß, wieviel Blut während der Zeitdauer ad des aufsteigenden Kurvenschenkels abfließt und dadurch für die Messung des Pulsvolumens verloren geht. Man zieht von dem Punkte e eine Horizontale ef parallel der Kurvenbasis. Dieselbe schneidet den absteigenden Schenkel in dem Punkte f. Von f zieht man nun eine Senkrechte fg auf die Grundlinie und mißt auf jeder Seite ihres Fußpunktes g die Länge ad/2 auf der Grundlinie *ab*, wodurch die Punkte h und i erhalten werden. Zieht man nun von diesen Punkten aus die Senkrechten hk und il und außerdem die Horizontale lm, so stellt kl das dem Mitteldruck entsprechende Volumgefälle des Abflusses der Pulswelle dar und km das Blutvolumen, welches während des Kurvenanstiegs schon nach der Peripherie abgeflossen, dadurch der Messung entgangen ist und also als Korrektur dem durch db gemessenen Pulsvolumen noch hinzugefügt werden müßte, falls es sich um absolute Genauigkeit handelte. Man müßte also die Kurvenhöhe gewissermaßen um diesen Betrag erhöht denken. In Anbetracht der geringen Steilheit des absteigenden Schenkels der Kurve ist für gewöhnlich die Größe km so klein, daß sie für vergleichende Untersuchungen vernachlässigt werden kann. Nur bei starker absoluter Tardität (langer Dauer) des aufsteigenden Schenkels und starker Celerität (rapidem Abfall) des absteigenden Schenkels kann die Größe km wesentliche klinische Bedeutung erlangen. Es mag noch bemerkt werden, daß für den Fall, wo die Konstruktion der Linie km durch das Vorhandensein einer dikroten Welle oder anderweitigen sekundären Welle gerade in diesem Teil der Kurvenhöhe gestört wird, man den absteigenden Schenkel in der üblichen Weise auf eine durch die Mitte der beiden Schenkel der Sekundärelevationen gezogene glatte Kurve reduziert, an welcher dann die Konstruktion vorgenommen werden kann.

Es handelt sich, nachdem so die Frage der Durchflußkorrektur erledigt ist, noch um die Frage, ob infolge des Gegendruckes des pneumatischen Systems die pulsatorische Bewegung der Membran mit irgendeinem wesentlichen Verlust an Exkursion verbunden und hierdurch das gefundene Pulsvolumen mit einem Minusfehler behaftet ist. Dies ist zu verneinen. Die Pelotte macht bei optimaler Druckeinstellung offenbar die Bewegungen der Arterienwand einfach mit, und zwar praktisch wegen des großen Luftreservoirs ohne jeden merklichen Verlust, weil in diesem Reservoir keine nennenswerte gegenwirkende Drucksteigerung durch den Puls zustande kommt. Ich habe dies bewiesen. Denn ich konnte rechnerisch zeigen (vgl. S. 26f. und Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117), daß, wenn der Luftraum links vom Index verschwindend klein gegenüber dem ganzen Luftraum des bolometrischen Systems ist, die Indexexkursion als Grenzwert dem Pulsvolumen gleich wird. Und das Experiment hat gezeigt, daß praktisch dieser Grenzwert, d. h. die natürliche Größe des Pulsvolumens von dem Instrument verzeichnet wird, wenn die Flasche 100 ccm oder mehr faßt. Es stimmt damit die Beobachtung überein, daß, solange die Bolometerausschläge bei zunehmender Drucksteigerung nicht abzunehmen beginnen, man durchaus keine Verkleinerung des peripher von der Pelotte palpierbaren Radialpulses wahrnimmt. Das pneumatische System wirkt eben auf die Fortpflanzung

des Pulses nach der Peripherie genau wie unter natürlichen Verhältnissen die Arterienwand: wie die durch den Puls erzeugte Spannungszunahme der Arterienwand als potentielle Energie sich von Querschnitt zu Querschnitt der Arterie in kinetische Energie verwandelt und dadurch die Fortpflanzung der Pulswelle und die Weiterschiebung des Blutes bedingt, so befördert auch das pneumatische System des Bolometers bzw. die Pelottenmembran durch die in ihr, infolge der elastischen Luftkompression, zustande kommende potentielle Energie, welche die äquilibrierte Wandspannung der Arterien in ihrem Normalbetrag ersetzt, den Puls praktisch verlustlos nach der Peripherie. Es tritt dabei einfach an die Stelle der Elastizität der Arterienwand, soweit sie durch die Äquilibrierung ausgeschaltet ist, die Luftelastizität des Bolometers. Der ganze Vorgang der Bolometrie erscheint also, wenn man die Verhältnisse in dieser Weise richtig auffaßt, viel einfacher, als es auf den ersten Blick der Fall zu sein scheint, ja eigentlich verblüffend einfach. Von einem Minusbetrag des gemessenen Pulsvolumens gegenüber dem in der Arterie vorhandenen Pulsvolumen kann also (abgesehen von der besprochenen Durchflußkorrektur) nicht die Rede sein und weder stromaufwärts noch stromabwärts vom Bolometer wird durch dessen Applikation zur Zeit des Optimaldrucks irgend etwas Wesentliches geändert. Über die, von dieser Frage nach dem Bestehen von Messungsfehlern zu trennende Frage, wieweit das von dem Bolometer aufgefangene und gemessene klinische Pulsvolumen ein aliquoter Teil des Gesamtpulsvolumens oder der Gesamtzirkulationsgröße ist, vergleiche man den Abschnitt „Die Zirkulationsgröße im Lichte der Volumbolometrie und des absoluten Volumbologramms“ S. 51 ff.

Der Einfluß des Arterienkalibers auf das bolometrische Pulsvolumen.

Im Nachtrag zum 2. Teil der 6. Auflage meines „Lehrbuches der klinischen Untersuchungsmethoden“ habe ich den Einfluß des Kalibers der Radialarterie auf die Größe des gefundenen bolometrischen Pulsvolumens sehr eingehend diskutiert. Ich habe dort gezeigt, daß sich das Schlagvolumen des Herzens proportional dem Kaliber, d h. der Querschnittsfläche des Lumens der einzelnen Arterien auf diese als Füllung oder als klinisches Pulsvolumen verteilt und daß also das gefundene Pulsvolumen der Radialis sich ceteris paribus proportional dem Querschnitt der Radialis verändert. Ich will hier bloß die einfachste Begründung dieses an sich einleuchtenden Satzes geben. Der Aortendruck weicht bekanntlich von dem Druck in den größeren und mittleren Arterien nur wenig ab, weil das Gefäll in diesem Teil der Zirkulation ein sehr geringes ist. Wir können deshalb in erster Annäherung den manometrischen Druck in den größeren Arterien für einen gegebenen Fall und zu einer gegebenen Zeit für die verschiedenen Arterien als ungefähr gleich betrachten. Dasjenige, was wir als manometrischen Druck bezeichnen, ist aber eine lineare Größe, die gemessen wird durch die dem betreffenden Druck das Gleichgewicht haltende Quecksilbersäule. Es ist dies eine konventionelle Ausdrucksweise. Der wirkliche Druck (Druck gleich Kraft), der in jeder Arterie herrscht, muß aber für dynamische Berechnungen in absolutem Maß, d. h. durch das Gewicht einer Quecksilbersäule gemessen werden, und dieses erhält man nach dem

Pascalschen Gesetz (Gesetz der hydraulischen Presse), indem man den manometrischen Druck, d. h. die Höhe der entsprechenden Hg-Säule mit dem spezifischen Gewicht des Hg und dem Querschnitt der betreffenden Arterie multipliziert. Es vergrößert sich also für einen gegebenen Manometerdruck der wirkliche, absolute Druck im Verhältnis zum Querschnitt der betrachteten Arterie. Nach dem nämlichen Pascalschen Gesetz vergrößert sich aber proportional mit dem Querschnitt des Arterienlumens auch der absolute Gegendruck gegen das Eindringen der systolischen Blutfüllung in die Arterie. Nun kann man sich das Eindringen des auf jede Arterie fallenden Anteils des Schlagvolumens des Herzens vorstellen, indem man die ganz unbedeutende Dehnung der Arterie durch den Puls (vgl. oben S. 9 die Bemerkungen über die Plethysmographie) vernachlässigt und sich denkt, daß die in der Arterie enthaltene Blutsäule von dem Blut der Aorta durch einen Querschnitt getrennt ist, welcher die Rolle eines idealen Kolbens einer Pumpe spielt. Stellt man sich nun vor, daß sich der innere Querschnitt einer aus der Aorta entspringenden Arterie um das Doppelte vergrößert, so nimmt für das Eindringen des Blutes in diese Arterie nach dem Gesagten gemäß dem Pascalschen Gesetz, sowohl der absolute Druck, d.h. die Kraft auf der zentralen Seite, als der absolute Gegendruck (Widerstand, Last) auf der peripheren Seite des genannten idealen Kolbens um das Doppelte, nämlich im Verhältnis der inneren Querschnittserweiterung zu. Die Wirkung einer Erweiterung des Querschnitts der von der Aorta abgehenden Arterie auf das Doppelte ist also in betreff des Eindringens des systolischen Füllungszuwachses bloß die, daß Kraft und Last sich im gleichen Verhältnis, nämlich auf das Doppelte vergrößern. Dabei hebt sich nun offenbar die Zunahme der Kraft und der Last auf, und da die übrigen Bedingungen als konstant vorausgesetzt sind, so muß also der lineare Weg des erwähnten idealen Kolbens unter dem Einfluß des Aortendrucks offenbar der nämliche bleiben wie vor der Vergrößerung des Querschnitts. Denn die doppelte Kraft hebt die doppelte Last um den nämlichen Weg wie die einfache Kraft die einfache Last. In diesem Falle muß aber bei der Verdopplung des Querschnitts die vorgeschobene Blutmenge, infolge des Gleichbleibens des Weges, das doppelte Volumen haben wie vor der Verdopplung des Querschnitts. Denn der nach unserer Vorstellung durch den idealen Kolben vorgeschobene Blutzylinder berechnet sich durch Multiplikation des verdoppelten Querschnitts mit der gleich gebliebenen Höhe des Zylinders (dem Weg), wobei das doppelte Volumen zustande kommt. In analoger Weise ergibt sich, daß bei Halbierung des inneren Arterienquerschnitts sich das Pulsvolumen der betreffenden Arterie, wenn alles andere gleich bleibt, auf die Hälfte reduziert. Allgemein ausgedrückt: Das Pulsvolumen und somit auch die Pulsarbeit verändert sich bei Veränderung des inneren Arterienquerschnitts diesem proportional. Ich habe in einer neueren Arbeit (38) auch den experimentellen Beweis dieses theoretisch abgeleiteten Satzes am Menschen erbracht.

Diese Gesetzmäßigkeit wiederholt sich nun natürlich auch bei den Teilungen der größeren Arterien und gilt also im Prinzip auch für die größeren sekundären und die von diesen abgehenden tertiären Äste, somit auch für die bolometrisch untersuchte Radialis. Die Gültigkeit reicht, da wir bei unserer Ableitung mit einem konstanten Druck rechneten, so weit, als der arterielle Druck in den geteilten Arterien noch nicht erheblich unter den Aortendruck gesunken ist.

Man darf sich aber natürlich nicht vorstellen, daß die Gesetzmäßigkeit sich ganz bis in die Peripherie des Arteriensystems verfolgen läßt. Denn da bekanntlich mit zunehmender Verzweigung der Arterien der Gesamtquerschnitt der Strombahn zunimmt, so käme man in diesem Falle zu der Ungereimtheit, daß durch den größeren Summenquerschnitt ebenso lange Blutzylinder, mit anderen Worten mehr Blut vorgeschoben würde, als durch den engeren Querschnitt der zugehörigen Stammgefäße, was zu einer Diskontinuität der Strömung führen würde. Die Ungereimtheit korrigiert sich aber automatisch dadurch, daß bei zunehmender Verzweigung des Arteriensystems eben doch schließlich der Druck erheblich sinkt, wodurch der Weg der systolischen Blutsäule proportional der Druckabnahme bei der Verbreiterung des Querschnitts vermindert wird. Hierdurch wird die Kontinuität der Strömung gewahrt. Die erwähnte Gesetzmäßigkeit gilt also (genau genommen auch nur annähernd) bloß bis herunter etwa zu den Arterien vom Kaliber der Radialis, für welche der arterielle Druck noch nicht wesentlich von dem Aortendruck abweicht. Das genügt aber für die Beurteilung der praktischen Frage der Volumbolometrie vollständig.

Aus dem Gesagten ergeben sich nun durch einfache Nutzanwendung folgende Gesetze:

1. Ändert sich das Kaliber der Radialis, so ändern sich, wenn die übrige Zirkulation gleich bleibt, die bolometrischen (dynamischen) Werte des Pulsvolumens und der Pulsarbeit der Radialis proportional der Querschnittsfläche des Radialislumens. Hieraus ergibt sich, daß, wenn man durch arteriometrische Messung (siehe S. 37 ff.) feststellt, daß das Radialislumen nicht normal ist, man die gefundenen bolometrischen Werte nach dem gefundenen Kaliber auf ein normales Radialislumen oder besser noch auf die Flächeneinheit des innern Arterienkalibers umrechnen kann. Ich nenne die in letzterer Weise umgerechneten Werte die reduzierten bolometrischen Werte oder bolometrische Einheitswerte. Man erhält sie, indem man die gefundenen Werte mit dem Quadrat der Hälfte des gefundenen inneren Radialisdurchmessers (wobei π weggelassen wird) dividiert. Die so reduzierten Werte (Einheitswerte) sind von Fall zu Fall einwandfrei vergleichbar.

2. Eine gegebene Herzarbeit und ein gegebenes Schlagvolumen des Herzens verteilt sich unter allen Umständen, auch beim Vorhandensein vasomotorischer Einflüsse und anatomischer Kaliberanomalien auf die einzelnen größeren Arterien bis zum Kaliber der Radialis hinunter stets so, daß auf die Querschnittseinheit des Arterienlumens das nämliche Pulsvolumen und die nämliche Pulsarbeit fällt.

Daraus folgt weiter:

3. Die auf die Flächeneinheit des Arterienlumens reduzierten Volum- und Arbeitswerte des Pulses ändern sich bei Veränderung der Herztätigkeit für alle größeren Gefäße des großen Kreislaufs bis hinunter zum Kaliber der Radialis in gleichem Sinne und im gleichen prozentischen Maß, auch beim Bestehen vasomotorischer Einflüsse und anatomischer Kaliberanomalien.

Daraus ergibt sich aber weiter:

4. Wenn in der bolometrisch untersuchten Radialis das auf die Einheit des inneren Querschnitts reduzierte Pulsvolumen und die ebenso reduzierte

Pulsarbeit normal sind, so müssen die ebenso reduzierten Werte auch in allen anderen größeren Arterien des großen Kreislaufs aus rein physikalischen Gründen normal sein. Falls dagegen die bolometrischen reduzierten Werte (Einheitswerte) in der Radialis abnorm gefunden werden, müssen sie auch in den übrigen Arterien des großen Kreislaufs im gleichen Sinne und im gleichen prozentischen Maß abnorm sein.

Aus diesen Sätzen ergibt sich eine harmonische Verteilung des Auswurfsvolumens des Herzens auf die Querschnittseinheiten der Arterien, und dies entspricht nun offenbar vorzüglich unserer physiologischen Vorstellung von einer zweckmäßigen Einrichtung der Zirkulation. Denn es kann kein Zweifel existieren, daß sich die Organe selbst durch die Beeinflussung der zu ihnen führenden Gefäße jeweilen den nötigen Blutbedarf verschaffen. Infolge der dargestellten Gesetzmäßigkeit erhält also ein Organ, in welchem sich unter dem Einfluß des Organbedürfnisses die zuführenden Arterien auf den doppelten Lumenquerschnitt erweitern, automatisch ceteris paribus, d. h. bei gleicher Größe der Allgemeinzirkulation die doppelte Blutmenge. Diese verblüffend einfache und ideale Lösung des Problems einer dem Bedarf der Organe entsprechenden Blutverteilung entspricht, um schon hier diesen Vergleich zu brauchen, auf den ich später in anderem Zusammenhang zurückkommen werde, der Einrichtung eines städtischen Wasser- oder Elektrizitätswerks, wo jeder Abnehmer, ähnlich wie die Organe, sich selbst durch Einschaltung der passenden Widerstände die nötige Zufuhr von Elektrizität und Wasser beschafft, nämlich nicht mehr und nicht weniger als dem Bedarf entspricht. Und wie die Zentralstelle eines Wasser- oder Elektrizitätswerks sich mit der Lieferung von Wasser oder Elektrizität nach dem peripheren Bedürfnis, d. h. nach dem Konsum der Abnehmer richten, so ergibt sich aus dieser Auffassung auch, daß das Schlagvolumen des Herzens keine starre Größe sein kann, sondern sich nach den peripheren Zirkulationsbedürfnissen richtet, und zwar so, daß überall das für den betreffenden Fall normale „reduzierte“ Pulsvolumen gewährleistet wird. Es muß hiernach angenommen werden, daß, wenn ein erheblicher Teil der Arterien des großen Kreislaufs verengert ist, wie bei Zuständen von vita minima, wie sie z. B. im Schlaf und im Hungerzustand bestehen, auch die Größe der Herzsystole reduziert sein muß. Denn andernfalls würde ja unter erheblicher Blutdrucksteigerung auf die Flächeneinheit des Arterienquerschnitts ein für den betreffenden Fall abnorm großes Pulsvolumen und eine abnorm große Pulsarbeit kommen, was bei der Voraussetzung, daß die allgemeine Gefäßverengerung einem reduzierten Stoffumsatz in den Geweben und einem reduzierten Bedürfnis der letzteren entspricht, eine absolut zwecklose Energievergeudung wäre und eine sinnlose Überlastung sowohl des Herzens als der Gefäße bedeuten würde. Es ist also geradezu ein physiologisches Postulat, daß wenn der Gesamtquerschnitt der Gefäßbahn durch vasomotorische Einflüsse verengert ist, das Herz seine Tätigkeit einschränkt, so daß auf die Einheit des Arterienlumens bloß das normale reduzierte Pulsvolumen und die normale reduzierte Pulsarbeit kommt. Es ist wohl anzunehmen, daß diese Anpassung der Herzleistung an das Bedürfnis nicht rein mechanisch durch die Gesetze der muskulären Herzdynamik, sondern durch komplizierte nervöse Anpassungsvorgänge zustande kommt. Es gibt nach dieser Auffassung also keine starre und überhaupt keine schlechtweg normale Systolengröße, sondern dasjenige

Schlagvolumen des Herzens ist normal, welches für den betreffenden Fall und Zeitpunkt dem Organbedürfnis entspricht und welches also nicht zu weit von den normalen Durchschnittszahlen abweichende reduzierte bolometrische Pulswerte ergibt. Freilich sind auch diese reduzierten dynamischen Pulswerte, wie sich aus meinen Auseinandersetzungen über die Norm der Bolometerwerte (S. 27 ff.) ergibt, nicht konstant, sondern durch die Konstitution beeinflußt und also individuell verschieden. Hierin liegt eine viel größere Schwierigkeit für die klinische Verwertung des Pulsvolumens als in dem Einfluß der Radialisweite, welcher, wenn es notwendig erscheint, weitgehend nach den Ergebnissen der Arteriometrie korrigiert werden kann.

Die palpatorische Arteriometrie als Ergänzungsmethode zur Sphygmobolometrie.

Nach der vorhergehenden Darstellung ist es zuweilen wichtig, für die einwandfreie Benutzung der bolometrischen Pulswerte den inneren Querschnitt bzw. den inneren Durchmesser der untersuchten Radialarterie zu kennen und zu messen. Wenn man von einigen älteren Versuchen von Vierordt und Aberle[1]) absieht, war G. Oliver (16) der erste Autor, welcher sich mit dem Problem der Messung des inneren Kalibers der Radialarterie am lebenden Menschen befaßt hat. Oliver hat zu diesem Zwecke für die Radialarterie (nur diese eignet sich gut für eine solche Messung am Lebenden) ein sogenanntes Arteriometer konstruiert und mit demselben eine große Anzahl klinischer Untersuchungen angestellt. Ich habe eine Zeitlang mit dem Oliverschen Arteriometer gearbeitet. Dasselbe beruht auf dem auch bei meiner neuen Konstruktion im wesentlichen angenommenen Prinzip, die Distanz zu bestimmen, um welche eine Stiftpelotte aus einer die Haut gerade berührenden Ausgangsstellung gegen die Radialis, da wo sie (an der gewöhnlichen Palpationsstelle) dem Radius direkt aufliegt, verschoben werden muß, um den peripheren Puls eben zu unterdrücken. Die Verschiebung, welche der Stift hierzu durchmachen muß, gibt den inneren Radialisdurchmesser an und wird an der Hand einer Hebelvergrößerung abgelesen. Das Oliversche Arteriometer hat den Nachteil einer wenig soliden Konstruktion (Fadenübertragung der Hebelvergrößerung) und leidet an dem prinzipiellen Fehler, daß das Instrument, statt im Raume unbeweglich fixiert zu sein, mit zwei Füßchen auf der Vorderarmhaut über dem Radius und der Sehne des Flexor carpi radialis, die Radialarterie überbrückend, aufgesetzt wird, wobei der Autor voraussetzt, daß dabei eine genügende Unnachgiebigkeit der Unterlage gewährleistet sei. Dies ist jedoch, wie ich fand, nicht der Fall, und es läßt sich sowohl theoretisch als auch experimentell zeigen, daß durch diese ungenügende Fixation die gefundenen Werte des inneren Arteriendurchmessers stark beeinflußt werden, da die erwähnte Einrichtung des Instruments dazu führt, daß sich die Werte einer allfälligen Nachgiebigkeit der Unterlage zu dem Wert des Arterienkalibers hinzuaddieren.

Ich habe nun eine wesentliche Verbesserung vor allem dadurch erzielt (Abb. 10), daß ich dafür Sorge trug, daß sowohl der Arm der Versuchsperson als das Meßinstrument unbeweglich im Raum fixiert wurden. Die Fixation

---

[1]) Hermann: Handbuch der Physiologie. Bd. 4, S. 288. 1880.

des Arms wird durch den in der Abbildung dargestellten Armhalter, welcher eine Modifikation des bekannten für die Sphygmographie verwendeten Armhalters ist, erzielt. Der Knopf a wird dabei zur Unterstützung des Arms nur mäßig in die Höhe geschoben, so daß die Hand ohne Überstreckung des Handgelenks die gerade Verlängerung des Vorderarms bildet oder sogar ganz wenig gebeugt erscheint. Bei Überstreckung der Hand würde nämlich die Radialis durch die Spannung der Weichteile verengert werden. Die Hand selbst wird im Bereich des Handgriffs so weit in der Längs- und Querrichtung verschoben, daß die Radialis bei der Einstellung der Meßvorrichtung in eine geeignete Lage zu dieser kommt. Der Teil der Volarseite des Vorderarms, wo die Arterie liegt, muß dabei nach oben gerichtet sein. Gewöhnlich wird die rechte Hand zur Messung benützt. Der Halter ruht mittels des Stiftes b und der geschweiften Basaltteile c und d auf der Tischecke, an welcher der Patient links von dem Untersuchenden sitzt. Der Ellbogen des Kranken liegt ebenfalls auf dem Tisch.

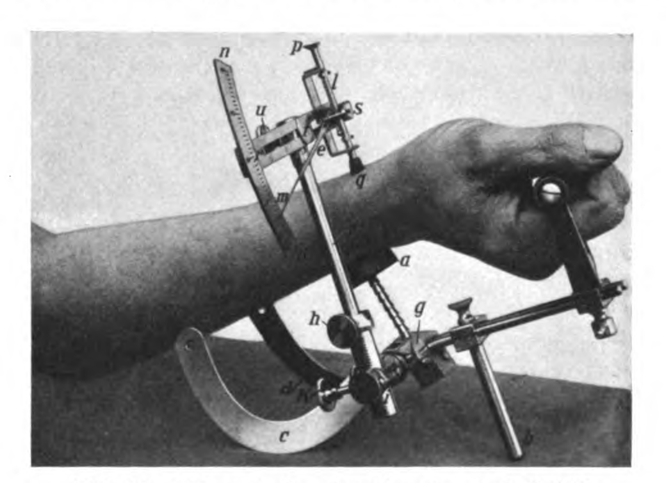


Abb. 10. Palpatorisches Arteriometer nach Sahli.

Durch die vier Stützpunkte: Ellbogen, c, d und b, und durch das Fassen des Handgriffs sowie das Auflegen des Vorderarms auf den Knopf a wird absolute Unbeweglichkeit garantiert. Der Handgriff muß von dem Kranken zwar unbeweglich aber mit geringer Kraft erfaßt werden, da durch zu starke Kontraktion der Vorderarmmuskeln die Radialis mehr oder weniger komprimiert werden kann. Die Meßvorrichtung ist durch die Tragstange ef mit dem Armhalter verbunden und kann um eine horizontale und vertikale Achse gedreht und außerdem in der Bohrung des Stückes i mehr oder weniger weit verschoben und in jeder Stellung mittels der Schrauben g und h festgestellt werden. Das Stück i ist mit einer Zahnstange versehen und läßt sich durch ein Getriebe mittels des Knopfes k auf- und abwärts schieben.

Der doppelarmige als Zeiger funktionierende Hebel lm dient als Meßvorrichtung. Er hat seinen Drehpunkt in der Nähe von l und gestattet auf dem Teilkreis no seine Exkursionen erheblich vergrößert abzulesen. Das kurze Ende l des Zeigerhebels ist mit dem Stift pq verbunden, welcher an seinem unteren Ende die Hartgummipelotte q trägt. Diese kommt genau senkrecht

auf die vorher mit Feder und Tinte bezeichnete Radialarterie zu liegen, da, wo sie oberflächlich direkt auf dem Radius verläuft. Der Hebel bzw. Zeiger ist so äquilibriert, daß die Stiftpelotte in der Gleichgewichtslage nur mit ganz unmerklichem Druck der die Arterie bedeckenden Haut aufliegt. Falls wegen der Schrägstellung von pq die Schwere nicht genügt, um die Stiftpelotte mit der Haut in Berührung zu bringen, kann an die Stelle von p ein etwas schwereres Knöpfchen aufgeschraubt werden. Der Teilkreis no und der Drehpunkt des Zeigers lm sowie die Führung des Stiftes pq sind durch einen Querbalken rs verbunden. Dieser ist mittels des in der Abbildung sichtbaren Schlitzes zwischen dem Metallstück t und der Schraube u auf der Tragstange ef festgeschraubt. Unter Lockerung der Schraube u kann der Querbalken und mit ihm der ganze Meßapparat in dem Schlitz quer zum Vorderarm seitlich verschoben und gleichzeitig auch um die Schraube u als Achse beliebig gedreht und dann wieder festgestellt werden. Es gelingt durch die beschriebene vielfache Einstellungsmöglichkeit stets, unter Verschiebung und Drehung teils des Vorderarms und der Hand, teils des Meßapparates, die Stiftpelotte q über der Radialis da, wo diese dem Radius direkt aufliegt, senkrecht zur Vorderarmfläche einzustellen. Am geeignetsten ist meist die etwas nach innen und unten vom Processus styloideus radii gelegene Stelle. Wesentlich ist es, die Radialis so zu treffen, daß man sie noch vor dem Abgang peripherer Äste komprimieren kann. Sobald diese gröbere Einstellung erreicht ist, so wird die feinere Einstellung nun dadurch erzielt, daß man mittels des Knopfes k das Meßinstrument durch die Zahnstange so weit gegen die Haut herunterschraubt, daß der Zeiger durch die Berührung mit der Haut mit der Pelotte auf den Nullpunkt der Skala (zu unterst am Teilkreis) geschoben wird. In diesem Falle ruht nun die Stiftpelotte q nur durch ihr geringes und größtenteils durch den Zeiger und die Achsenreibung des Hebels äquilibriertes Eigengewicht auf der Arterie, so daß eine Kompression der letzteren in dieser Stellung noch nicht stattfindet.

Die Messung selbst wird dann in der Weise vorgenommen, daß der Untersuchende mittels des Zeigefingers auf den Knopf p vorsichtig nur eben so stark drückt, bis der Puls peripher von der Stiftpelotte für die mittels des Zeige- oder Mittelfingers der anderen Hand vorgenommene Palpation verschwindet. Es muß dabei ähnlich wie bei der Maximaldruckbestimmung mittels der Pelottenmethode die Radialis peripher von der Kompressionsstelle komprimiert werden, um die rückläufige, von der Hand herkommende Pulswelle von der Palpationsstelle abzuhalten. Man kann hierzu in verschiedener Weise verfahren. Bei einiger Übung kann man sehr gut den palpierenden Finger, von der Hand des Patienten her, so in der Längsachse der Arterie auf diese applizieren, daß die Fingerpulpa an der Peripherie die Arterie verschließt, während die weniger fest aufliegende Fingerspitze zentralwärts palpiert. Es bedarf dabei nur geringer Übung, um den rechtläufigen Puls, welcher durch die arteriometrische Vorrichtung unterdrückt werden soll, von der weiter distal, von der Peripherie her auf den hier drückenden Finger einwirkenden, rückläufigen Pulswelle zu unterscheiden. Hat man mit dieser einfingerigen Palpation Schwierigkeiten, so kann man zwei benachbarte Finger verwenden, von welchen der eine die Arterie peripher komprimiert, während der andere unmittelbar unterhalb der Stiftpelotte palpiert. Doch genügt hierzu nicht immer der Raum. Leichter wird es manchem Untersucher fallen, in der Weise einfingerig zu palpieren,

daß unter die in der Längsrichtung der Arterie aufgesetzte Fingerpulpa etwas peripher von der Palpationsstelle ein kurzes Stückchen Streichholz quer über die Arterie gelegt und mittels desselben die periphere Kompression besorgt wird, während die Fingerspitze mit geringem Druck zentral vom Streichhölzchen palpiert. Die Palpation muß stets eine leise sein, um den letzteren Pulsrest zu erkennen. Bei zu starkem Aufdrücken des palpierenden Fingers könnte es auch vorkommen, daß der Vorderarm des Kranken in toto etwas nach unten gedrückt wird, und man würde dann dadurch zu große Maße erhalten. Im Momente, wo der Puls peripher von der Stiftpelotte verschwindet, liest man am Teilkreis den Stand des Zeigers ab, welcher das Maß des inneren Arteriendurchmessers in Millimetern und Bruchteilen eines solchen angibt. Gewöhnlich verschwindet dabei der Puls für die Palpation sehr scharf, so daß in betreff der Richtigkeit kein Zweifel existiert. Es bedarf natürlich einiger Übung, um mit dem Instrument brauchbare und bis auf $^1/_{10}$ mm genaue Resultate zu erhalten. Der Durchmesser der Radialis beträgt beim Mann meist etwa 1,8 mm, bei der Frau 1,5—1,7. Es mag noch bemerkt werden, daß man sich hüten muß, durch die periphere Kompression die Arterie zu spannen, da hierdurch weiter oben das Kaliber verengt würde. Zuweilen ist es, um dies zu verhindern, nötig, das Handgelenk des Kranken in ganz minimaler Beugestellung zu fixieren und dadurch die Arterie zu entspannen.

Zur Kritik der palpatorischen Arteriometrie.

In seiner Darstellung der Arteriometrie hat Oliver eine eingehende Kritik des Verfahrens und seiner Fehlerquellen unterlassen und dies dürfte wohl, abgesehen davon, daß die Verwendung der Methode als Hilfsmethode der Bolometrie früher nicht in Betracht kam, der Hauptgrund sein, weshalb das Verfahren außerhalb Englands fast vollkommen unbekannt blieb und nicht in den Gebrauch der Klinik aufgenommen wurde. Das Olivers che Verfahren ruft auch, wie ich oben gezeigt habe, schwerwiegende Einwände hervor.

Nun muß man natürlich auch bei der von mir angegebenen Neukonstruktion gewisse Bedenken erwägen. Vor allem muß die Frage nach der Zuverlässigkeit des Nullpunktes oder Ausgangspunktes der Messung aufgeworfen werden. Hierüber ist folgende Überlegung am Platze. Die Stiftpelotte des Arteriometers wird, wie erwähnt, so auf die Arterie gesetzt, daß sie nur durch ihr geringes Übergewicht über den Zeiger auf der Haut ruht. Die Frage ist nun zunächst, ob man die so bestimmte Lage überhaupt als eine genau definierte Ausgangslage betrachten darf, da ja die Arterie pulsiert. Hierüber entscheidet die Beobachtung, welche ergibt, daß die Stiftpelotte bzw. der Zeiger in der Ruhelage gewöhnlich nicht pulsiert, sondern ganz ruhig liegt. Diese Tatsache erklärt sich daraus, daß bekanntlich die Arterien, abgesehen von den Seitwärtsbewegungen, welche geschlängelte Arterien ausführen, im allgemeinen nur dann eine von außen sichtbare und fühlbare Pulsation zeigen, wenn sie durch einen leichten Gegendruck komprimiert werden. Offenbar haben demnach die Minimalexkursionen der unbelasteten Radialarterie, welche nach meinen sphygmographischen Messungen gewöhnlich nur $^1/_{1000}$—$^2/_{1000}$ cm betragen, zu wenig Energiegehalt, um die Stiftpelotte und den Meßhebel in Bewegung zu setzen. Es ergibt sich also aus dem Fehlen einer Pulsation der Stiftpelotte bzw. des Zeigers, daß die Ruhestellung des letzteren praktisch einem fixen Nullpunkt entspricht, und gleichzeitig auch, daß die Arterie in dieser Stellung durch das geringe Übergewicht der Stiftpelotte nicht merklich eingedrückt wird. Damit ist eine wichtige Bedingung für die Brauchbarkeit der Methode erfüllt. Es ist damit auch die Richtigkeit der Vorstellung bewiesen, daß man überhaupt schlechtweg von einem Arterienkaliber sprechen kann, ohne ein systolisches und diastolisches Arterienkaliber auseinanderzuhalten. Auch bei einer Aorteninsuffizienz und bei Arteriosklerose pulsiert der Zeiger, wenn die Stiftpelotte bloß durch ihre Schwere auf der Arterie liegt, im allgemeinen nicht, was teils an der Trägheit und an den Reibungswiderständen der arteriometrischen Vorrichtung, teils daran liegt, daß die bei diesen Zuständen so häufigen sichtbaren Pulsationen der Arterien größtenteils nicht Expansivpulsationen sind, sondern auf Dislokation der

gesamten Arterie infolge der Schlängelung der letzteren beruhen. In letzterem Fall kann allerdings durch diese Totaldislokation der Zeiger doch pulsieren. Es läßt sich dann zuweilen keine Stelle der Radialis finden, wo dies nicht der Fall ist. In solchen Fällen wird als Ausgangsstellung für die Messung die herzsystolische Stellung des Zeigers benutzt. Bei der Kleinheit dieser Pulsationen bedingt dies meist keinen wesentlichen Messungsfehler.

Es können ferner in betreff der Brauchbarkeit der Arteriometrie Bedenken entstehen mit Rücksicht auf die Überlegung, daß sowohl zwischen der Arteriometerpelotte und der Arterie, als auch zwischen dieser und den Knochen Gewebe liegen, welche nicht absolut unnachgiebig gegen Druck sind, nämlich unter der Arterie das Periost des Radius und über der Arterie die Haut. Die naheliegende Frage ist nun die, ob diese Teile, auf welche sich der Druck der Stiftpelotte natürlich auch erstreckt, nicht ebenso wie die Arterie selbst bei der Messung zusammengedrückt werden und nachgeben, wodurch dann für das Arterienlumen ein zu großer Wert resultieren würde. Die Tatsache, daß die gefundenen Werte für den Arteriendurchmesser, welche sich, wie erwähnt, bei Männern um 1,8 herum bewegen, gut mit unserer anatomischen Vorstellung und den Angaben der Anatomie übereinstimmen und jedenfalls nicht größer sind, gibt zwar ein gewisses Vertrauen zu den gefundenen Massen, macht aber, da die anatomischen Kaliberwerte der Arterien doch nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse im lebenden Körper übertragbar sind, eine eingehende Diskussion der Frage nach dem erwähnten Einfluß der Weichteile durchaus nicht überflüssig.

Es handelt sich hier in erster Linie um die Frage: Wie groß ist der Druck, den wir bei der Arteriometrie mittels der Stiftpelotte auf die Arterie ausüben, um das Arterienlumen zu verschließen? Hieran schließt sich dann die Frage: Ist dieser Druck derart, daß dabei neben dem Arterienverschluß eine wesentliche Kompression der Weichteile zustande kommt? Zunächst ist es sicher, daß der zum Verschluß der Arterie erforderliche Druckwert in erster Linie von dem Verhalten des arteriellen Druckes abhängig ist, da man ja auf die Arterie selbst drückt und da ein erheblicher Widerstand der Haut als Ganzes gegen eine Verschiebung senkrecht zu ihrer Oberfläche bzw. gegen ihre Abbiegung in der Richtung des senkrechten Arteriendurchmessers nicht angenommen werden kann. Nun kommt bei dieser Frage des Einflusses des arteriellen Blutdrucks auf den bei der Arteriometrie erforderlichen Druck sowohl der Maximaldruck als der Minimaldruck in Betracht, da der Druck in der Arterie fortwährend zwischen diesen beiden Werten auf- und abschwankt. Auf den ersten Blick würde man ohne weiteres glauben, daß, ähnlich wie bei der Pelottenmessung des Maximaldrucks, auch mittels der Arteriometerpelotte dieser letztere überwunden werden muß, um den Puls zum Verschwinden zu bringen. Jedoch ist es zunächst auffällig, daß man auf die Stiftpelotte nur einen ganz minimalen Fingerdruck auszuüben braucht, um den Puls zu unterdrücken, falls die Pelotte richtig auf eine freiliegende Stelle der Arterie drückt und nicht etwa auf eine Sehne stößt. Schon deshalb ist es unwahrscheinlich, daß bei diesem Vorgang die Überwindung des oft sehr erheblichen Maximaldrucks erforderlich ist. In der Tat liegen bei näherer Überlegung die Verhältnisse hier ganz anders als bei der Messung des Maximaldrucks mittels der Pelottenmethode. Ich habe bei Anlaß der Erklärung des Wesens der Bolometerausschläge (S. 23 ff.) die Vorgänge, welche sich bei den letzteren abspielen, analysiert und gezeigt, daß eine pneumatisch die Arterie komprimierende Membran bis zu dem Momente, wo der Maximaldruck erreicht ist und sogar (wegen der Randpulse) noch länger, fortwährend oszilliert. Ganz anders bei dem Stiftdruck des Arteriometers. Wenn der Stift im Momente des Minimaldrucks (des tiefsten Punktes des Wellentals des Pulses) die Arterie verschlossen hat, so wird offenbar die Stiftpelotte durch die im Verlauf der Pulswelle sich einstellenden höheren Druckwerte nicht gehoben. Dies wird bewiesen durch die Tatsache, daß bis zum Verschluß der Arterie keine Pulsationen des Zeigers beobachtet werden [1]). Es liegt diese von den Erfahrungen bei Kompression mittels einer pneumatischen Pelotte abweichende Erscheinung offenbar in erster Linie daran, daß die Grundfläche der Stiftpelotte sehr klein ist und daß dieselbe die Arterienwand in Form einer fast senkrechten kleinen Delle (Abb. 11) eindrückt und nicht, wie bei der pneumatischen Pelotte (Abb. 12) in Form einer flachen ausgedehnten Einbuchtung, unter welche die Pulswelle leicht eindringen kann. Infolgedessen beträgt bei der Unterdrückung des Pulses bei der Arteriometrie

[1]) Treten solche Pulsationen bei dem Versuch auf, so ist dies ein Zeichen, daß die Arterie von dem Stift nicht zentral getroffen wird oder daß die oben erwähnte Totalverschiebung einer geschlängelten Arterie vorliegt.

die auf die Pelotte wirkende Pulsenergie nur einen ganz kleinen Bruchteil von derjenigen, welche auf eine pneumatische Pelotte einwirkt. Außerdem kann, sobald die Stiftpelotte des Arteriometers die an der Peripherie verschlossene Arterie während des Wellentals zusammengedrückt hat, wie in Abb. 11, die hebende Wirkung des Pulses, wie aus der Abbildung hervorgeht, nicht mehr im Bereich der Grundfläche der Stiftpelotte, sondern bloß noch stromaufwärts von derselben einwirken. Hier verharrt aber die Arterienwand infolge der lokalisierten Natur des Stiftdrucks fast in ihrer natürlichen Lage *a b* (Abb. 11) und in ihrer natürlichen Spannung. Nun wissen wir, daß aus dieser natürlichen Lage und Spannung die Arterienwand unter dem Einfluß des Pulses kaum merkliche Exkursionen macht, so daß aus diesem

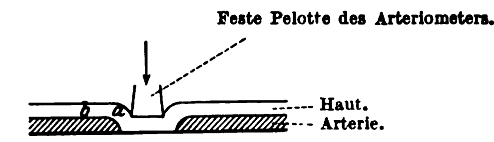


Abb. 11. Wirkung der festen Pelotte des Arteriometers auf die Arterie bei Minimaldruck.

Grunde auch die indirekt hebende Wirkung des Pulses auf die Arteriometerpelotte von *a b* aus sich auf ein Minimum reduziert und der Zeiger nicht gehoben wird. Die Pulswelle wird vielmehr in toto von der Stiftpelotte, ohne sie zu heben, in der Richtung von a nach b (Abb. 11) reflektiert. Außerdem verhindert aber offenbar auch die Reibung an der Zeigerachse und die Trägheitsbelastung des Zeigers durch erhebliche Metallmassen und die drückende Hand die Hebung der Stiftpelotte, selbst wenn die Arterienkompression bloß unter Minimaldruck vorgenommen wird. Wenn dies alles nicht der Fall wäre, so müßte der Zeiger im Verlauf der zunehmenden Kompression ins Pulsieren geraten.

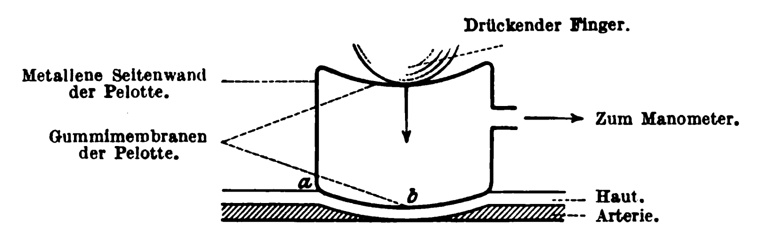


Abb. 12. Wirkung der pneumatischen Pelotte des Manometers auf die Arterie beim Minimaldruck.

Eine weitere Frage ist nun aber die: Kann der geringe, den nach meinen Untersuchungen 3—5 cm Hg betragenden arteriellen Minimaldruck also wohl nicht wesentlich übertreffende Druck, welcher bei der Arteriometrie mittelst der Stiftpelotte einwirkt, die über der Arterie liegende Haut und die unter ihr liegende dünne Weichteilschicht komprimieren, so daß daraus Fehler der Messung entstehen? Hierauf ist folgendes zu antworten: Die Periostschicht unter der Arterie ist so dünn, daß schon aus diesem Grunde, selbst wenn sie von der seitlichen Begrenzung der Arterie aus etwas komprimiert würde, ein merklicher Fehler des arteriometrischen Wertes im Verhältnis zum wirklicheu Kaliber der Arterie nicht entstehen könnte. Für die über der Arterie verlaufende Haut fehlen uns sichere Anhaltspunkte in betreff des für ihre Deformierung nötigen Druckes, dessen Wert außer von der Elastizität des eigentlichen Hautgewebes sowohl von dem Capillar- und Lymphdruck, als von dem der Auspressung von Gewebsflüssigkeit entgegenstehenden Reibungswiderstand abhängt. Da aber bei korrekter Ausführung der Arteriometrie an der Kompressionsstelle die Haut, welche die Arterie überbrückt, bloß unter geringem Druck abgebogen zu werden braucht, um die Arterie zu verschließen, und außerdem an der Kompressionsstelle bei korrekter Ausführung der Messung keine sichtbare Delle entsteht, so kann der Fehler des Messungsresultates durch Deformierung der Haut und Auspressung von Gewebsflüssigkeit bei richtiger Ausführung der Messung nur verschwindend klein sein.

Auch hat Petter[1]) gezeigt, daß die Haut nur sehr wenig zusammendrückbar ist. Ich verweise auch noch auf die eingehende Analyse des Einflusses der Nachgiebigkeit der Weichteile, welche ich in meiner Arbeit über die sphygmographische Arteriometrie (39) gegeben habe.

Es bleibt nur noch übrig, auf einige praktische Cautelen, die für die korrekte Ausführung der Arteriometrie wesentlich sind, aufmerksam zu machen. Fehler können vor allem in der Weise entstehen, daß die Kompression dadurch gehemmt wird, daß die eingestülpte Haut zwischen der Stiftpelotte und dem Processus styloideus radii oder einer Sehne sich so einklemmt, daß das Vorschieben der Pelotte nur mit höherem Druck möglich ist, wodurch dann der auf die Arterie einwirkende Druck unkontrollierbar wird. In diesem Falle ist natürlich die Messung nicht mehr zuverlässig und eine Deformierung der Haut im Momente des Schwindens des Pulses wohl möglich. Man bemerkt aber, wie erwähnt, diesen Fehler sofort daran, daß während normalerweise ein minimaler Fingerdruck genügt, um den Puls zum Verschwinden zu bringen, man in diesem Falle einen höheren Druck aufwenden muß. Außerdem geht aber, wenn der erwähnte Fehler vorgekommen ist, der Zeiger nach dem Aufhören des Drucks nicht mehr vollkommen zur Nullage zurück, teils wegen der erwähnten Klemmung der Stiftpelotte, teils weil die gepreßten Gewebe nicht momentan ihr früheres Volumen annehmen. Dementsprechend erkennt man den Fehler auch an dem Zurückbleiben einer Delle in der Hautoberfläche.

Man muß also für eine korrekte arteriometrische Messung, abgesehen von der besprochenen richtigen Ausführung der Palpation, noch verlangen, daß die Messung ohne irgendwie erheblichen Druck stattfindet, daß die Stiftpelotte nach dem Aufhören des Drucks unter dem Einfluß der Wiederfüllung der Arterie sofort wieder in die Nullage zurückspringt und daß der Druck keine Hautdelle hinterläßt. Um letzteres mit Sicherheit zu vermeiden, muß die eigentliche Messung nach den nötigen Vorversuchen zur Auffindung einer geeigneten Messungsstelle rasch stattfinden. Hierdurch wird auch die Gefahr einer Malträtierung der Arterie, welche zu ihrer Erweiterung führen könnte, vermieden. Gelingt es nicht, sofort diese Bedingungen, evtl. unter Veränderung der Applikationsstelle, zu erfüllen, so muß das Verfahren wiederholt werden, bis es gelingt. Andernfalls dürfen die Resultate nicht verwertet werden. Um nicht in der erwähnten Weise mit den Knochenvorsprüngen des Radius oder mit den Beugesehnen in Konflikt zu kommen, ist es vorteilhaft, eine nicht zu breite Stiftpelotte zu verwenden, die allerdings dann eine sehr genaue Einstellung auf die Mitte der Arterie verlangt.

Damit berühre ich einen weiteren Punkt, der für die Gewinnung einwandfreier Resultate wesentlich ist. Um genau die Mitte der Arterie zu treffen, empfiehlt es sich, wie gesagt, den Verlauf der Arterie durch eine ganz feine Linie auf der Haut mit der Feder aufzuzeichnen. Es darf dies aber erst geschehen, nachdem die Lage der Hand für die Messung definitiv fixiert ist. Trifft die Pelotte nicht genau auf die Mitte der Arterie, so verrät sich dies dadurch, daß der Puls entweder gar nicht oder erst bei stärkerem Druck verschwindet, häufig auch dadurch, daß der Zeiger während der Kompression pulsiert. Bei solcher fehlerhafter Applikation ist der gefundene arteriometrische Wert natürlich zu hoch, weil die Arterie dabei bloß exzentrisch und indirekt durch das Zwischenglied einer erheblichen seitlichen Gewebsspannung zusammengedrückt wird.

Es ergibt sich aus meiner Darstellung ferner, daß bei kurz nacheinander wiederholten Messungen der niedrigste Wert als der richtigste zu betrachten ist. Hieraus folgt, daß es zur Gewinnung zuverlässiger Resultate wünschenswert

[1]) Petter: Kritische Studien zur Entwicklung des Sphygmographen. Inaug.-Diss. Gießen 1906.

ist, in jedem Falle mehrere Bestimmungen vorzunehmen und dabei von den gefundenen Werten den niedrigsten auszuwählen und zu verlangen, daß derselbe nicht bloß einmal, sondern bei mehreren Bestimmungen gefunden wird. Bei solchen wiederholten Bestimmungen werden dann die Zufälligkeiten ausgeschlossen. Unter diesen Kautelen ausgeführt, kann die palpatorische Arteriometrie bei genügender Übung wohl als bis auf $^1/_{10}$ mm genau betrachtet werden.

Die zeitlichen und individuellen Schwankungen des Radialiskalibers sind im allgemeinen gering, so daß dadurch meine früher aufgestellte Behauptung gerechtfertigt wird, daß es praktisch, wenn es nicht auf ganz genaue Bestimmungen ankommt oder wenn sich nicht Anomalien der Radialisweite durch kalte oder schwitzende Hände verraten, unnötig ist, die Volumbolometrie durch die Arteriometrie zu ergänzen. Jedenfalls tritt der Einfluß der Radialisweite gegenüber den individuellen Verschiedenheiten auch der auf die Kalibereinheit reduzierten dynamischen Werte zurück[1]). Die bedeutenden Kaliberschwankungen, welche Oliver seinerzeit unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen an der Radialis gefunden zu haben glaubt, sind meiner Ansicht nach Täuschungen, welche auf falscher Technik, nämlich darauf beruhen, daß Oliver bei seinen Messungen die Radialis an der Peripherie nicht verschloß, außerdem auch auf den erwähnten Fehlern seines Instrumentes.

Wie mir erst nachträglich, nachdem ich mein Arteriometer konstruiert hatte, bekannt wurde, hat Borgard (3) ein Arteriometer konstruiert [abgebildet bei Straub (21)], welches zwar äußerlich eine gewisse Ähnlichkeit mit dem meinigen zu haben scheint, aber doch auf einem ganz anderen Prinzip beruht. Hier wird eine Zeigervorrichtung, welche auf die Arterie drückt, so stark zunehmend belastet, bis sie nicht mehr pulsiert und als Arteriendurchmesser die Senkung, welche dabei der Zeiger ausführt, der sich ebenfalls auf einem geteilten Kreisbogen bewegt, in einer empirisch festgestellten Vergrößerung abgelesen. Ich kann dieses Prinzip nicht als richtig anerkennen, wie schon die enormen Arteriendurchmesser ergeben, welche der Verfasser mit dieser Methode erhalten hat und welche bis zu 5 mm betrugen. Ich habe in dem Vorstehenden gezeigt, daß die Arterienkompression, wenn sie richtige Resultate geben soll, keine Pulsation des Zeigers hervorrufen darf, damit ein minimaler Druck zur Unterdrückung des Pulses genügt. Falls überhaupt der Zeiger bei der Kompression regelmäßig pulsiert, was auf eine unzweckmäßige Konstruktion des Instrumentes hinweist, kann die Kompression der Arterie mit einem sehr erheblichen Überdruck verbunden sein, und schon dies muß bei dem Borgardschen Verfahren im allgemeinen Fehler bedingen.

Die von mir angegebene neuere automatische und graphische Methode der Arteriometrie kann erst später nach dem Abschnitt über Sphygmobolographie beschrieben werden, da es sich um ein Verfahren handelt, welches sich mit der Sphygmobolographie automatisch verbindet (vgl. S. 67 ff.).

Die absoluten Sphygmogramme.

Ich unterscheide zwischen einem absoluten Drucksphygmogramm und einem absoluten Volumbologramm.

Das absolute Drucksphygmogramm (absolutes Sphygmogramm im gewöhnlichen Sinn des Wortes).

Das gewöhnliche Sphygmogramm wird meist als eine Druckkurve bezeichnet. Dies ist nur dann richtig, wenn man einen Sphygmographen von der Eigenart

---

[1]) Vgl. S. 28.

des Jaquetschen benutzt, bei welchem die Eichung der Federspannungen in den verschiedenen Lagen des Schreibstiftes ergibt, daß die Spannung der Feder während der pulsierenden Hebung des Schreibstiftes proportional der Hebung zunimmt. Das Jaquetsche Sphygmogramm ergibt also nicht bloß den zeitlichen, sondern auch in einem gewissen Sinne den quantitativen Verlauf des Pulsdrucks. Aber nichtsdestoweniger sind verschiedene Sphygmogramme, selbst dann, wenn sie, wie ich es als Postulat zu jeder vergleichenden Verwertung des Sphygmogramms verlange (22), mit optimaler Kurvenhöhe geschrieben sind, nicht ohne weiteres in jeder Beziehung miteinander zu vergleichen. Denn je nach der verwendeten Federspannung, welche man zur Erzielung des optimalen Kurvenausschlages anwenden muß, enthält die sphygmographische Kurve ganz verschiedene Druckwerte auch bei gleicher Höhe. Nun läßt sich allerdings mittels der den heutigen Jaquetschen Sphygmographen für die Zwecke der Sphygmobolographie beigegebenen Eichungstabellen, wenn die Spannungsnummer notiert wird, der zur Gewinnung des optimalen Sphygmogramms verwendete Federdruck und auch die Zunahme der Federspannung während des Kurvenanstiegs genau in Grammen angeben, und insofern hat das Jaquetsche Sphygmogramm, wenn diese Angaben gemacht werden, einen absoluten Druckwert. Aber für klinische Zwecke genügt dies nicht, denn der Grammwert der Federspannung gibt keinen Aufschluß über den in der Hämodynamik gebräuchlichen Quecksilberwert, weil ersterer nach dem Pascalschen Gesetz außer von dem manometrischen Wert auch von der Größe der Oberfläche der Arterie, welche auf den Sphygmographen wirkt, abhängig ist.

Ich habe diesen Übelständen durch die Konstruktion des absoluten Drucksphygmogramms abgeholfen. Diese Konstruktion besteht einfach darin, daß man das Sphygmogramm auf Quecksilberdruck eicht und diesem entsprechend umzeichnet. Zu diesem Zweck bestimmt man zunächst diese Hg-Druckwerte mittels der gewöhnlichen klinischen Methoden, nämlich palpatorisch mittels der Pelottenmethode den Maximaldruck, und oszillatorisch nach der von mir angegebenen Methode mittels des Volumbolometers (22) den Minimaldruck. Nun zeichnet man das Sphygmogramm in großem Maßstab auf Millimeterpapier unter Anwendung eines konventionellen Maßstabes, z. B. in der Weise um, daß wie in Abb. 13 u. 14 jeder halbe cm der Grundlinie $^1/_{10}$ Sekunde und, für das Wellental sowohl als den Wellengipfel, jeder cm der Ordinate dem Wert von 20 mm Hg-Druck entspricht. Um dies technisch zu realisieren, trägt man nach dem erwähnten Maßstab zunächst entsprechend der im Jaquetschen Sphygmographen gegebenen Zeitmarkierung auf der Grundlinie die Zeitdauer eines ganzen Pulses auf, errichtet in den beiden Endpunkten dieser Abmessung je eine Senkrechte, welche nach dem angeführten Maßstab dem gefundenen Minimaldruck gleichgemacht wird, bestimmt dann auf der Grundlinie den Zeitpunkt, welcher dem Kurvengipfel entspricht, errichtet auch hier eine Senkrechte und gibt ihr eine Höhe, welche nach dem angeführten Maßstab dem gefundenen Maximaldruck entspricht. Wenn es nur auf die Darstellung der Grundform des Pulses ankommt, so denkt man sich dieselbe zu einer Dreieckform vereinfacht und konstruiert wie in den beistehenden Abb. 13 u. 14 nun das absolute Drucksphygmogramm in der Weise, daß man die oberen Endpunkte der erhaltenen Ordinaten durch gerade Linien zu einem auf dem Rechteck des Minimaldrucks aufgesetzten Dreieck verbindet. Man kann aber das absolute

Sphygmogramm auch unter Berücksichtigung des gebogenen Verlaufs der Kurve und der Sekundärelevationen dem Originalsphygmogramm unter Benutzung der erwähnten drei Punkte vollkommen geometrisch ähnlich machen, in welchem Falle dann jede einzelne Ordinate genau in ihrem wirklichen manometrischen Wert erscheint und für jedes Zeitmoment des Sphygmogramms den Hg-Wert angibt. Abb. 13 stellt ein gemäß diesen Prinzipien nach dem ursprünglichen Sphygmogramm in einfacher Dreieckform gezeichnetes absolutes Sphygmo-

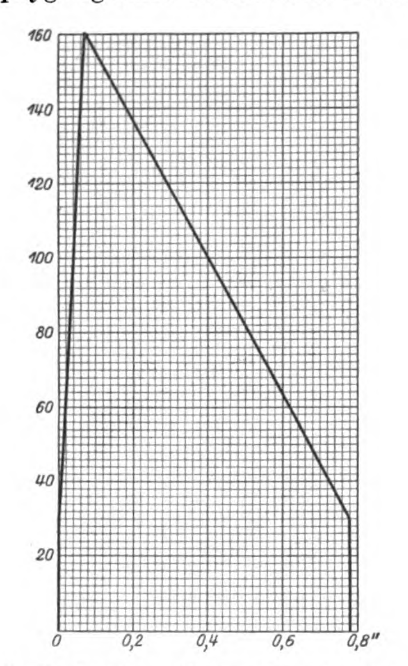


Abb. 13. Aorteninsuffizienz. Absolutes Drucksphygmogramm. Maximaldruck 160 mm Hg. Minimaldruck 30 mm Hg. Dauer des Pulsanstiegs 0,09″. Dauer des Pulsabstiegs 0,7″. Pulsfrequenz 84.

Abb. 14. Aortenstenose. Absolutes Drucksphygmogramm. Maximaldruck 135 mm Hg. Minimaldruck 40 mm Hg. Dauer des Pulsanstiegs 0,22″. Dauer des Pulsabstiegs 0,61″. Pulsfrequenz 75.

gramm von einer Aorteninsuffizienz, Abb. 14 ein solches von einer Aortenstenose dar. Ich bemerke noch, daß, obgleich man an der Carotis den Druck beim Menschen nicht einwandfrei messen kann, es dennoch gestattet ist, die sphygmographische Carotiskurve an der Hand der Radialisdruckmessung in ein angenähertes absolutes Drucksphygmogramm der Carotis umzuwandeln.

Das absolute Volumsphygmogramm oder Volumbologramm.

Abgesehen von der direkten graphischen Aufnahme eines absoluten Volumbologramms, von welcher auf S. 20 ff. und später auf S. 61 ff. bei der Volumbolographie die Rede ist, läßt sich auch ein absolutes Volumbologramm an der Hand des gewöhnlichen Sphygmogramms konstruieren. Diese Konstruktion geschieht in völliger Analogie zu derjenigen des absoluten Drucksphygmogramms,

indem man das Sphygmogramm nach dem Resultat der Volumbolometrie auf Volum eicht. Man behandelt zu diesem Zweck die Zeitabscisse unter Verwendung des Millimeterpapier gleich wie beim absoluten Drucksphygmogramm, zeichnet dann an richtiger zeitlicher Stelle die Ordinate des Gipfels so, daß sie nach einem willkürlich gewählten Maßstab dem Pulsvolumen proportional ist, z. B. so, daß jeder cm des Millimeterpapiers 0,025 ccm Pulsvolumen entspricht. Abb. 15 u. 16 stellen die zu den oben dargestellten absoluten Drucksphygmogrammen gehörigen konstruierten absoluten Volumbologramme dar, welche von dem nämlichen Originalsphygmogramm gewonnen sind. Auch hier

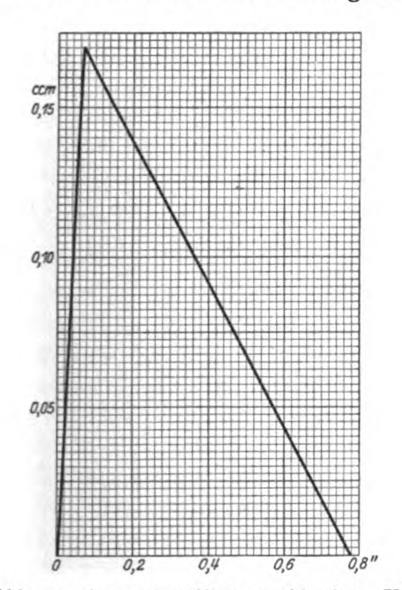


Abb. 15. Aorteninsuffizienz. Absolutes Volumbologramm. Optimaldruck 100. Einzelpulsvolumen 0,18 ccm. Dauer des Pulsanstiegs 0,09″. Dauer des Pulsabstiegs 0,7″. Pulsfrequenz 84. Einzelpulsarbeit 24,5 gcm. Minutenpulsvolumen 15,1 ccm. Minutenpulsarbeit 2058 gcm.

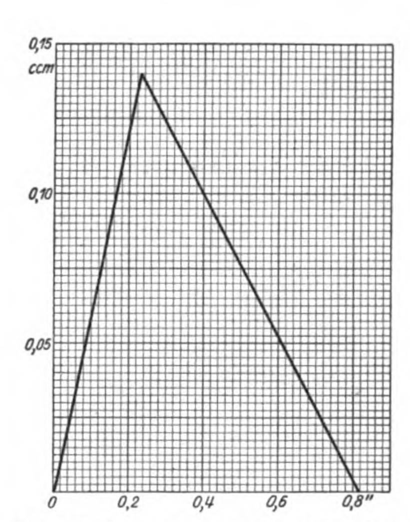


Abb. 16. Aortenstenose. Absolutes Volumbologramm. Optimaldruck 100 mm Hg. Einzelpulsvolumen 0,13 ccm. Dauer des Pulsanstiegs 0,22″. Dauer des Pulsabstiegs 0,61″. Pulsfrequenz 75. Einzelpulsarbeit 17 gcm. Minutenpulsvolumen 9,7 ccm. Minutenpulsarbeit 1300 gcm.

kann die Kurve entweder, wie in Abb. 15 u. 16, einfach in Dreieckform oder wie in Abb. 17, dem Originalsphygmogramm auch in den Details entsprechend, mit krummen Linien gezeichnet werden.

Diese konstruierten absoluten Volumbologramme stimmen vollständig mit den nach den auf S. 20 ff. u. 61 ff. angegebenen Methoden direkt aufgenommenen Volumbologrammen überein, wie sich nicht bloß aus der Erfahrung, sondern auch aus der Überlegung ergibt, daß das Volumbolometer rein isotonische, der Jaquetsche Sphygmograph, in anbetracht des sehr geringen Unterschieds der Federspannungswerte für die einzelnen Abscissen, in größter Annäherung isotonische Pulskurven liefert. Das Jaquetsche Sphygmogramm ist eben außer einer mit unbestimmten Ordinaten geschriebene Druckkurve auch eine mit unbestimmten Ordinaten geschriebenen Volumkurve und kann also nach beiden Maßstäben, nach Druck und nach Volum absolut geeicht werden. Die

Möglichkeit der Volumeichung geht auch aus der später folgenden Besprechung der Volumbolographie hervor (vgl. S. 61 ff.).

Obschon man an der Carotis nicht volumbolometrieren kann, so ist es dennoch in Analogie zu der oben erwähnten Konstruktion des absoluten Drucksphygmogramms der Carotis möglich, annäherungsweise für die Carotis ein Volumbologramm zu konstruieren, indem man das Carotissphygmogramm unter Einsetzung der an der Radialis gewonnenen volumbolometrischen Werte in ein Volumbologramm umzeichnet.

Natürlich könnte das absolute Volumbologramm nach dem Ergebnis der Arteriometrie auch für das auf die Kalibereinheit reduzierte Pulsvolumen konstruiert werden. Jedoch ist es praktischer, da man nicht immer die Arteriometrie ausführen wird, diese Reduktion nicht in die graphische Darstellung aufzunehmen, sondern sie nachher, falls sie erforderlich ist, bloß im Geiste auszuführen.

Die exakte Fassung der Begriffe der Celerität und Tardität des Pulses an der Hand des absoluten Druck- und Volumsphygmogrammes.

Während die Begriffe der Celerität und Tardität sowohl des aufsteigenden als des absteigenden Schenkels der Pulskurve bei Zugrundelegung des gewöhnlichen Sphygmogramms, auch wenn es optimal aufgenommen wird, und übrigens auch bei der Pulspalpation, ohne daß man sich vielfach darüber klare Rechenschaft gibt, zweideutig sind, weil neben der Zeitdauer des Anstiegs und Abstiegs dabei auch die Höhe des Kurvengipfels für die Steilheit der entstehenden Figur eine Rolle spielt und dabei diese Höhe keinen absoluten aus dem Sphygmogramm selbst zu entnehmenden Quecksilberdruckwert hat, sondern nach dem Pascalschen Gesetz auch durch die Weite der Arterie beeinflußt wird, wird in den absoluten Sphygmogrammen, und zwar sowohl in dem absoluten Druck- als dem absoluten Volumsphygmogramm alles sofort klar und eindeutig mathematisch faßbar.

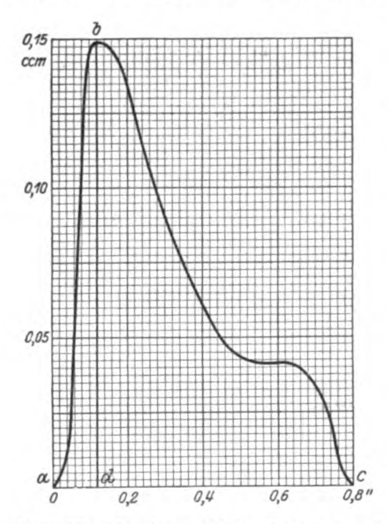


Abb. 17. Absolutes Volumbologramm mit gebogener Linie.

Man kann an der Hand des beistehenden absoluten Sphygmogramms (Abb. 17) das in der Abbildung als absolutes Volumsphygmogramm dargestellt ist, weil uns ein solches klarere und anschaulichere Vorstellung von dem Pulsvorgang vermittelt, folgendes, übrigens auch für die absoluten Drucksphygmogramme gültige Begriffsschema für die Celerität und Tardität aufstellen, in welchem zwischen den Begriffen der absoluten und relativen Celerität und Tardität unterschieden werden muß. Die Begriffe der absoluten Celerität und Tardität betreffen bloß die in der Grundlinie dargestellte Zeit, während die Begriffe der relativen Celerität und Tardität

das Verhältnis der Höhe (Druck oder Volumen) zur Grundlinie (Zeit) darstellen:

Tabelle 2 (zu Abb. 17).

		Aufsteigender Schenkel	Absteigender Schenkel	Gesamtsphygmogramm
Relativ	Relative Celerität	db/ad	db/dc	db/ac
„	Relative Tardität	ad/db	dc/db	ac/db
Absolut	Absolute Celerität	1/ad	1/dc	1/ac
„	Absolute Tardität	ad	dc	ac

Es ist leicht einzusehen, daß die absolute Celerität und Tardität des absteigenden Schenkels sowie des Gesamtsphygmogramms hauptsächlich Funktionen der Pulsfrequenz sind und keine besondere pulsanalytische Bedeutung haben. Dagegen kommt eine solche, wie wir sehen werden, der absoluten Celerität und Tardität des aufsteigenden Schenkels zu. Überhaupt sind die hier abgeleiteten Qualitäten des Pulses von sehr verschiedenem diagnostischen Wert.

Relative Celerität des Anstiegs ist besonders im absoluten Volumbologramm einigermaßen charakteristisch für die Aorteninsuffizienz, obschon sie eigentlich bloß einen großen Puls markiert. Der Puls ist allerdings gerade bei der Aorteninsuffizienz besonders groß, aber natürlich kann ein großer Puls auch ohne Aorteninsuffizienz bei Zuständen von Hyperzirkulation vorkommen. Absolute Celerität des Anstiegs, d. h. Verkürzung der Anstiegs*dauer* ist bei der Aorteninsuffizienz fakultativ und dann wohl abhängig von einem Erregungszustand des Herzens. Charakteristischer ist im absoluten Volumbologramm der Aorteninsuffizienz das Verhalten des absteigenden Schenkels. Zwar ist auch die relative Celerität des absteigenden Schenkels hauptsächlich eine Funktion der Pulsgröße und der Pulsfrequenz und deshalb an sich wenig charakteristisch. Und die absolute Celerität des absteigenden Schenkels ist, wie erwähnt, hauptsächlich von der Pulsfrequenz bzw. von der Dauer der Diastole abhängig. Dagegen charakterisiert sich die Aorteninsuffizienz wenigstens in vielen Fällen im absteigenden Schenkel des absoluten Volumbologramms dadurch, daß der *erste* Teil des Abstiegs besonders rasch erfolgt, was darauf beruht, daß nach der Vollendung des Volumanstiegs in der Aorta sich an diesen sofort eine negative, durch den Rückstrom in das Herz bedingte Welle anschließt, welche ein sehr rasches Absinken der Kurve nach der Erreichung des Gipfels bedingt. Man kann diese Erscheinung als absolute Celerität des ersten Teils des absteigenden Schenkels bezeichnen. In den bloß im großen, d. h. als Dreiecksform konstruierten absoluten Volumbologrammen (Abb. 13 und 15) kommt natürlich dieses Detail nicht zur Geltung. Man kann es aber bei der Konstruktion nach Maßgabe des gewöhnlichen Sphygmogramms leicht berücksichtigen. Es kommt dann durch diese absolute Celerität des ersten Teils des Abstiegs eine eigentümliche, nach oben konkave Aushöhlung des absteigenden Schenkels zustande, welche natürlich auch in Originalsphygmogrammen zu erkennen ist und sehr charakteristisch, allerdings bloß für die höheren Grade von Aorteninsuffizienz, erscheint. Man vergleiche über die Strömungsverhältnisse der Aorteninsuffizienz auch S. 54. Auch Fieberpulse zeigen jedoch diese Eigentümlichkeit der absoluten Celerität des ersten Teils des Abstiegs. Die Erklärung hierfür liegt in dem raschen Abfluß des

Blutes nach den erweiterten peripheren Gefäßen. Eine negative, sich an den Gipfel anschließende Welle wie bei der Aorteninsuffizienz kommt hier natürlich nicht in Betracht.

Während die Aorteninsuffizienz gewöhnlich ja auch ohne Pulskurve leicht zu erkennen ist, erweist sich die absolute Tardität für die Diagnose der Aortenstenose als sehr wichtig. Diese absolute Tardität kann natürlich schon im Originalsphygmogramm festgestellt werden, falls dieses mit rascher Geschwindigkeit und mit einer Zeitmarkierung aufgenommen wird. Bekanntlich ist dieser Klappenfehler deshalb schwer zu diagnostizieren, weil das systolische Aortengeräusch auch als Geschwindigkeitsgeräusch z. B. auch bei einer reinen Aorteninsuffizienz ohne jede Stenose infolge der vermehrten Austreibungsgeschwindigkeit des Blutes vorkommt. Eine irgendwie erhebliche Aortenstenose bedingt aber immer eine absolute Tardität des ansteigenden Schenkels und sowohl im absoluten Druck- als im absoluten Volumsphygmogramm ist auch die relative Tardität des aufsteigenden Schenkels höchst charakteristisch. Es rührt dies davon her, daß das Blut durch die Stenose aus rein mechanischen Gründen nur langsam in die Aorta fließt. Man sieht diese absolute und relative Tardität, auf welche für die Diagnose großes Gewicht zu legen ist, in Abb. 14 und 16. Von Wichtigkeit ist, daß auch bei der Kombination der Aorteninsuffizienz mit Aortenstenose die absolute Tardität des aufsteigenden Schenkels sich geltend macht, da sie durch die Aorteninsuffizienz nicht verhindert wird, auch wenn die relative Celerität des aufsteigenden Schenkels als Ausdruck der Aorteninsuffizienz erhalten bleibt. Zur Beurteilung der absoluten Tardität des aufsteigenden Schenkels kann man sich merken, daß normalerweise der Anstieg der Radialiswelle meist etwa 0,1 Sekunde erfordert, zuweilen noch weniger, während bei ausgesprochener Aortenstenose diese Zeitdauer oft 0,2—0,25 Sekunden und mehr beträgt.

Der Begriff des „Effektes“ im absoluten Volumbologramm.

Aus der Physik ist bekannt, daß man unter „Effekt“ einer Arbeitsmaschine den Arbeitsbetrag versteht, welchen die Maschine in der Zeiteinheit (Sekunde) leistet. In ähnlicher Weise kann man vom Effekt des peripheren Pulses sprechen und denselben bestimmen als die nach Maßgabe des ansteigenden Schenkels des absoluten Volumbologramms und des Optimaldrucks für die Zeiteinheit (Sekunde) von jedem Pulse geleistete bzw. berechnete Arbeit. Wenn in Abb. 17 bd das bolometrische Pulsvolumen ausdrückt, ad, ausgewertet an der Hand der Zeitmarkierung, die Zeit, in welcher das Pulsvolumen gegen die Pelotte vorgeschoben wird, so gilt, wenn P der Optimaldruck ist, bei welchem das Pulsvolum bolometrisch abgelesen wurde, die Formel:

Arbeit in der Zeit ad des Anstiegs = bd · P · 13,6 (nach S. 27) folglich:

$$\text{Effekt, (d. h. Arb. in } 1'') = \frac{bd}{ad} \cdot P \cdot 13{,}6$$

Da bd/ad nach S. 49 die relative Celerität des aufsteigenden Kurvenschenkels bedeutet, so ergibt sich aus dieser Formel, daß das Maß des Effekts des Pulses gleich ist der relativen Celerität des absoluten Volumbologramms multipliziert mit dem Optimaldruck und dem spezifischen Gewicht des Hg,

wobei für die relative Verwertung natürlich das letztere als eine Konstante weggelassen werden kann.

Es bedarf noch weiterer Untersuchungen, wieweit aus dem Effekt des aufsteigenden Schenkels des absoluten Volumbologramms Rückschlüsse auf die Rapidität der Herzkontraktion oder auf den „Effekt" der Herzsystole gezogen werden kann. Eine damit nicht identische Frage, mit deren Lösung ich mich gegenwärtig befasse, ist die, ob die absolute Zeitdauer des Anstiegs ad (Abb. 17) d. h. die absolute Tardität bzw. Celerität desselben auch an sich, ohne Rücksicht auf die Größe des Pulsvolumens und des berechneten Effektes Schlüsse auf die Rapidität der Herzaktion bzw. auf Suffizienz und Insuffizienz der Herzaktion gestattet. Beim Fehlen einer Aortenstenose ist dies wohl denkbar, weil die Zeit ad, nach welcher der Pulsgipfel erreicht wird, wenn sie auch nicht der ganzen Systolendauer entspricht, doch physikalisch dadurch scharf definiert ist, daß nach dieser Zeit der Zufluß zur Arterie dem Abfluß gleich geworden ist.

Es empfiehlt sich, für derartige feinere Fragen der Pulsanalyse sich nicht auf Rußkurven, sondern auf optisch gewonnene Kurven (vgl. S. 21 ff.) zu stützen, weil bei der Rußschreibung die Reibung des Schreibstiftes auf der Rußfläche zu Verzögerung des Anstiegs führen kann. Außerdem dürften solche Schlüsse am ehesten zulässig sein, wenn man das an der Hand des Carotissphygmogrammes konstruierte absolute Volumbologramm der Carotis (s. oben S. 48) an der Stelle des Radialisbologramms benutzt, weil während der Fortpflanzung der Pulswelle nach der Peripherie bis zur Radialis sich die zeitlichen Verhältnisse etwas verschieben können.

Ich will noch anführen, daß sich aus den bisherigen Beobachtungen ergibt, daß wahrscheinlich bei der Palpation des Pulses der „Effekt" desselben sich sicherer beurteilen läßt als das Pulsvolumen und die Pulsarbeit. Besonders charakteristisch verhielt sich in dieser Beziehung in einem von mir beobachteten Fall der Puls bei einer Aortenstenose. Er konnte kaum gefühlt werden, ergab aber bolometrisch ein normales Pulsvolumen und eine normale Pulsarbeit, zeigte aber einen sehr langsamen Anstieg d. h. eine sehr große absolute Tardität, welche in der Berechnung einen sehr geringen Effekt ergab. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß dasjenige, was zum Begriff der palpatorischen Celerität und Tardität geführt hat und überhaupt das, was man bei der Palpation des Pulses wahrnimmt, hauptsächlich die Größe des Effekts ist, in welchem sowohl der Druck als das Volumen zur Geltung kommt, deren Wirkung unsere Sinnesnerven nur schwer voneinander isolieren können. Der erwähnte Fall, wo die Palpation deshalb zu einer falschen Beurteilung des Pulsvolumens und der Pulsenergie führte, illustriert die Bedeutung der Sphygmobolometrie.

Die Zirkulationsgröße im Lichte der Volumbolometrie und des absoluten Volumbologrammes.

Die Strömungsgröße in der Arteria radialis wird in sehr anschaulicher Weise durch das absolute Volumbologramm dieses Gefäßes dargestellt (Abb. 17). Die Höhe des absoluten Volumbologramms bedeutet die Größe der systolischen Füllung oder des Pulsvolumens eines 5 cm langen Radialisstücks und ist, wenn

man eventuell dieses Pulsvolumen in der besprochenen Weise nach S. 35 auf die Kalibereinheit „reduziert", das Maß des auf die Einheit des inneren Gefäßquerschnitts auch in den übrigen Arterien des Körpers kommenden Pulsvolumens und somit des Auswurfsvolumens des Herzens. Für die gewöhnlichen klinischen Zwecke kann, wie gesagt, die Kaliberreduktion meist vernachlässigt werden. Der absteigende Schenkel des absoluten Volumbologramms gibt uns eine klare Anschauung von der Art, wie die systolische Arterienfüllung nach der Peripherie abfließt. Denn die Entleerung, welche zum Zusammensinken des Arterienvolumens führt, erfolgt rechtläufig in Form einer Strömung in der Richtung nach den Capillaren hin. Daran ändert die Tatsache nichts, daß die sekundären Reflexwellen des Pulses zum Teil zentripetal verlaufen und in diesem Falle den Abfluß vorübergehend hemmen. Denn abgesehen davon, daß diese zentripetalen Reflexwellen nur einen geringen Bruchteil der Gesamtwelle ausmachen, hat das Pulsvolumen als Ganzes (außer bei der Aorteninsuffizienz) schließlich doch keinen anderen Abflußweg als den nach der Peripherie. Mit Rücksicht darauf ist die relative Celerität des absteigenden Schenkels des absoluten Volumbologramms das Maß der Raschheit, mit welcher sich die Arterie nach der Peripherie entleert. So gibt z. B. beim Fieber das rasche Absinken des ersten Teils des absteigenden Schenkels ein klares Bild von dem raschen Abströmen des Blutes durch die erweiterten Gefäße, während der langsame Abstieg bei Arteriosklerose und Nephritis die peripherischen Widerstände ad oculos demonstriert, welche sich dem Abfluß entgegen stellen. Nur die unklaren Vorstellungen über das Wesen der Pulswelle und des Pulsvolumens ließen manche Autoren an dieser einfachen Auffassung zweifeln, und ich verweise deshalb hier nochmals auf den einleitenden Abschnitt meiner Darstellung, welcher das Wesen der Pulswelle behandelt. Nur der Umstand, daß der E. H. Webersche Satz: unda non est materia progrediens sed forma materiae progrediens bei der Pulswelle nicht richtig angewandt wurde und eigentlich, wie ich gezeigt habe, hier gar nicht gilt, läßt immer wieder diesen einfachen Sinn des bolometrischen Pulsvolumens und des absoluten Volumbologramms und infolgedessen die große Bedeutung der Volumbolometrie für die Erforschung und Beurteilung der Zirkulation verkennen.

Es muß dabei auch noch auf die Schlußfolgerungen hingewiesen werden, welche ich aus dem niedrigen Wert des Minimaldrucks für die Strömungsverhältnisse des Blutes gezogen habe[1]). Ich habe gezeigt, daß der Minimaldruck als Förderkraft des Blutes durch die Capillaren, d. h. als Triebkraft der Zirkulation wegen seines niedrigen Betrages eine ganz unbedeutende Rolle spielt, da er, wie ich gezeigt habe, von der Größenordnung des hydrostatischen Drucks der arteriellen Blutsäule ist, und also gegenüber dem Venendruck, welcher von ähnlicher Größenordnung ist, nur einen sehr geringen Überdruck bedeutet. Dieser niedrige Minimaldruck stellt, wie ich an den angeführten Orten gezeigt habe, eine sehr nützliche Schonung der Gefäße und des Herzens dar. Es ergibt sich daraus auch, daß die eigentliche Triebkraft der Zirkulation im Puls und nicht, wie man gewöhnlich annimmt, wesentlich im Minimaldruck liegt. Der hohe Minimaldruck, den die Mareysche Zirkulationslehre annahm

[1]) Vgl. meine Arbeiten im Wien. Arch. f. innere Med. Bd. 4, S. 475. 1922 und Bd. 6, S. 515. 1923.

und den man auch noch heute, gestützt auf ganz fehlerhafte Bestimmungen, beim Menschen zu finden glaubt, existiert nicht. Man kann vielmehr die Verhältnisse der Zirkulation präzisieren durch die Vorstellung, daß das Herz sein Schlagvolumen in ein Gefäßsystem von ganz niedrigem Druck, das fast im hydrostatischen Gleichgewicht steht, entleert. Erst beim Übergang in die Capillaren und nur zum kleinsten Teil schon in den größeren Arterien entsteht aus dem Pulsdruck, nach dem Prinzip der Windkesselwirkung durch Energietransformation, der gleichmäßige Strömungsdruck der Capillarzirkulation. Vorher, in den größeren Arterien oszilliert der größere Teil des Drucks als Wellendruck um einen Mitteldruck, welcher dem Minimaldruck sehr fern steht. Infolgedessen ist die Blutmenge, welche allenfalls durch den Minimaldruck, gewissermaßen in der Unterströmung gefördert werden könnte, gegenüber dem Pulsvolumen verschwindend klein.

Hiernach ist das bolometrische Pulsvolumen, wenn es auf die Einheit des Arterienkalibers reduziert wird, als aliquoter auf 5 cm Länge und die Kalibereinheit bezogener Teil der Zirkulationsgröße zu bezeichnen, und das absolute Volumbologramm gibt uns also ein sehr anschauliches Bild der gesamten Zirkulation. Wenn es sich, um ein konkretes Beispiel zu wählen, wie in Abb. 17, um ein solches Volumbologramm handelt, dessen Höhe einem Volumwert von 0,15 ccm entspricht und dessen absteigender Schenkel eine Zeitabscisse von $^4/_5$ Sekunden überspannt, so heißt dies zunächst nach dem Gesagten, daß sich 0,15 ccm Blut aus einer Länge von 5 cm Radialis während $^4/_5$ Sekunden im absteigenden Schenkel des Pulses nach der Peripherie entleeren. Die Reduktion des Volumbologramms auf die Kalibereinheit, d. h. die Division der Kurvenhöhe durch das Quadrat des arteriometrisch gefundenen inneren Arterienradius ergibt dann, wieviel die Stromgröße pro Kalibereinheit und pro 5 ccm Arterienlänge ausmacht.

Wie ist nun der Zusatz „pro 5 cm Arterienlänge" zu verstehen? Er schließt in sich, daß aus einem längeren Stück der Radialis sich mehr Blut entleert. Es ist dies selbstverständlich und ergibt sich aus der leicht feststellbaren Tatsache, daß das bolometrisch gefundene Pulsvolumen der Länge der Pelotte ceteris paribus proportional ist. Die Verhältnisse werden klar durch folgende Überlegungen. Da, nach meiner Darstellung des Wesens der Pulswelle und des Pulsvolumens auf S. 5ff., wegen der großen Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle, die systolische Füllung und Entleerung in den dem Bolometer benachbarten Arterienteilen praktisch fast synchron erfolgt, und da, wie wir sahen, durch den Vorgang der Bolometrie an der Zirkulation weder stromaufwärts noch stromabwärts von der Aufnahmevorrichtung etwas Wesentliches geändert wird (vgl. S. 32f.), so ist die Vorstellung der aus dem absoluten Volumbologramm sich ergebenden Strömungsverhältnisse dahin zu erweitern, daß jeder Stromfaden vom Kaliber der Radialis bis herauf zu Aorta pro 5 cm Länge für jeden Puls ein annähernd gleich großes Quantum Blut nach der Peripherie entleert, wie das durch die 5 cm lange Pelotte gemessene. Berechnen wir an der Hand der Arteriometrie das auf die Kalibereinheit reduzierte bolometrische Pulsvolumen pro 5 cm Länge, so können wir in analoger Weise weiter sagen: Jeder Stromfaden vom Querschnitt der Kalibereinheit entleert, von der Radialis bis zur Aorta, pro 5 cm Länge bei jedem Pulsschlag die durch das reduzierte bolometrische Pulsvolumen gemessene

Blutmenge. Es ergibt sich dies alles aus der Überlegung und Berechnung, daß, wenn man die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle und die Länge der Armarterien berücksichtigt, im Momente, wo die periphere Radialis, entsprechend dem Beginn des absteigenden Pulsschenkels, sich zu entleeren beginnt, die Entleerung am Ursprung der Subclavia erst etwa bis zum 16. Teil des absteigenden Schenkels vorgerückt ist[1]), d. h. daß zu dieser Zeit die Füllung der Subclavia noch kaum merklich abgenommen hat. Das heißt offenbar nichts anderes, als daß die ganze Blutsäule der Armarterien während des absteigenden Pulsschenkels (unter dem Einfluß des mittleren Blutdrucks) sich fast gleichzeitig und gleichmäßig entleert. Das Bolometer ist also zu vergleichen einem Fühlhebel für das Pulsvolumen, d. h. mit anderen Worten, das bolometrische Pulsvolumens, auf die Einheit des Arterienkalibers reduziert, ist mit praktisch genügender Annäherung ein aliquoter Teil des Gesamtpulsvolumens oder des Schlagvolumens des Herzens. Über die kleine Durchflußkorrektur, welche dabei anzubringen ist, wenn man ganz genau sein will, vgl. man S. 31 f.

Eine Ausnahme von diesen aus dem Volumbologramm gezogenen einfachen Schlüssen bedingt bloß das Vorhandensein einer Aorteninsuffizienz. Ein großes Pulsvolumen bzw. ein hohes Volumbologramm beweist bei diesem Klappenfehler nichts für eine gute Zirkulation, weil hier im Gegensatz zu allen anderen Vorkommnissen ein Teil des Aortenpulsvolumens, welches durch das Radialispulsvolumen gemessen wird, sich nicht wie in der Norm rechtläufig, sondern rückläufig, nämlich in den linken Ventrikel zurückergießt. Es führt dies allerdings nicht zu einer Rückwärtsbewegung der ganzen arteriellen Blutsäule in toto in der Richtung nach dem Herzen, aber dennoch wirkt der Rückfluß aus der Aorta verkleinernd auch auf die Größe der peripheren Zirkulation, und zwar dadurch, daß der Aortenrückstrom eine der systolischen Aortenwelle unmittelbar folgende negative oder Saugwelle hervorruft, die sich ganz gleich wie die positive Welle rasch in allen Arterien bis in die Peripherie fortpflanzt. Diese negative Welle saugt, sukzessive sich von der Aorta bis zur Peripherie fortpflanzend und auch hier der positiven Welle unmittelbar folgend, von dem Betrag des systolischen Pulsvolumens jedesmal einen Teil rückwärts. Diese Rücksaugung durch die negative Welle läuft nun doch darauf hinaus, daß indirekt auch die Peripherie sich bei der Aorteninsuffizienz an dem Rückstrom beteiligt und daß hierdurch ein Teil des Pulsvolumens für die rechtläufige Strömung verloren geht. Man erkennt häufig im Volumbologramm der Aorteninsuffizienz, wie schon bei der Besprechung der Celerität des Abstiegs auf S. 49 bemerkt wurde, diese zentripetale rückläufige Entleerung eines Teils des Pulsvolumens an dem auf den Gipfel folgenden rapiden Abstieg der Kurve, der zu der dort erwähnten auffälligen nach oben konkaven Aushöhlung des absoluten Volumbologramms führt. Die nachherige Verlangsamung des Sinkens des übrigen absteigenden Schenkels beruht darauf, daß der Rückfluß durch die

---

[1]) Die Berechnung ist folgende: Bei einer Pulsdauer von 1 Sekunde dauert der aufsteigende Schenkel etwa 0,1, der absteigende etwa 0,9 Sekunden. Die Pulsverspätung beträgt, wenn man die Distanz von der Aorta bis zur Untersuchungsstelle der Radialis zu 0,5 m veranschlagt, bei einer Fortpflanzungsgeschwindigkeit von etwa 9 m pro Sekunde bis zur Radialis etwa $^1/_{18}$ Sekunden. Daraus ergibt sich, daß, im Momente des Beginns des Abstiegs der Welle an der Messungsstelle, an dem Ursprung der Subclavia erst $^1/_{16\cdot 2}$ des Abstiegs vollendet ist.

zunehmende Füllung des linken Ventrikels progressiv vermindert wird und infolgedessen nunmehr der Einfluß des langsameren Abfließens des Blutes nach der Peripherie durch die Capillaren zur Geltung kommt.

Vergleich der Volumbolometrie mit der peripheren Beurteilung eines städtischen Elektrizitätswerkes.

Es muß leider gesagt werden, daß die große und fundamentale Bedeutung der Volumbolometrie bisher recht wenig Verständnis gefunden hat. Die Haupteinwendungen beziehen sich immer wieder darauf, daß man nicht einzusehen vermag, daß aus peripheren Erscheinungen der Zirkulation an der Radialis Schlüsse auf die Zirkulation in anderen Gefäßgebieten und somit auf die zentrale Zirkulation gezogen werden können. Als ob man nicht aus dem peripheren Verhalten einer Quelle gewisse Schlüsse auf die Verhältnisse des Ursprungsgebietes der Quelle ziehen könnte! Dieser skeptische Standpunkt kommt einer Bankerotterklärung der ganzen klinischen Hämodynamik gleich und muß konsequenterweise auch zu einer Verzichtleistung auf das qualitative Pulsfühlen führen. Glücklicherweise ist ein solcher nihilistischer Standpunkt, wie schon aus meiner bisherigen Darstellung zur Genüge hervorgeht, nicht berechtigt. Um die Verhältnisse noch klarer zu machen, habe ich in einer neueren Arbeit (38) die menschliche Zirkulation mit einem Elektrizitätswerk verglichen und gezeigt, daß die periphere Beurteilung ganz analog ist der kaum zu bestreitenden Möglichkeit, daß ein Elektrizitätsabnehmer nach den Beobachtungen, welche er an seiner häuslichen Installation macht, Rückschlüsse auf die Art des Funktionierens des Elektrizitätswerks für das übrige Netz und auf die Funktion der Maschinen in der Zentralstation zu ziehen vermag. Ich führe den betreffenden Passus hier an:

„Man stelle sich ein städtisches Elektrizitätswerk vor und nehme an, ein Stromkonsument, dem der Eintritt in die elektrische Stromzentrale, welche wir als Analogon des Herzens betrachten können, versagt ist, habe sich die Aufgabe gestellt, in dem einzigen ihm zugänglichen Gebiet, nämlich im eigenen Hause, festzustellen, ob die zentrale Elektrizitätsversorgung normal funktioniert oder ob und inwieweit sie fehlerhaft ist. Wir nehmen dabei an, daß er so viel Wissensdrang hat, daß er sich nicht damit begnügt, zu konstatieren, daß seine elektrischen Lampen einigermaßen brennen und daß die elektrischen Apparate, die er benutzt, einigermaßen funktionieren, daß er vielmehr ganz genau über die quantitativen Fragen seiner Elektrizitätsversorgung sich orientieren möchte, etwa ähnlich wie sich der Arzt auch nicht damit begnügt, daß sein Patient noch einen Puls hat, sondern wissen möchte, was für eine Zirkulation dieser Puls in quantitativer Beziehung anzeigt. Nichts ist für einen solchen wißbegierigen Elektrizitätsabnehmer leichter, als, selbst bei völliger Unkenntnis der (ihm übrigens, wie gesagt, unzugänglichen) komplizierten Maschinen der Zentralstation, sich über diese Fragen in seinem eigenen Hause zu informieren. Vorausgesetzt ist bloß, daß er über die nötigen Untersuchungsinstrumente verfügt. Er hat dann einfach an einer der bestehenden Stromklemmen seines Hauses zuerst ein Voltmeter, dann ein Amperemeter und endlich noch ein Wattmeter einzuschalten. Er bekommt dadurch Aufschluß über die an seiner Klemme (Analogon der Untersuchungsstelle der Radialis) erhältliche Spannung,

Stromstärke und Energiemenge. Findet der Beobachter, daß die erwähnten elektrischen Größen an seiner Klemme normal ausfallen, so ist er berechtigt, das Urteil zu fällen, daß auch das zentrale Elektrizitätswerk ordnungsgemäß funktioniert. Es involviert dieses günstige Urteil auch, daß die zentrale Regulation der Elektrizitätslieferung, die sich fortwährend dem Stromverbrauch an allen einzelnen Stellen des ausgedehnten Stromnetzes anpassen muß, normal ist (Analogie zur Regulation des Auswurfvolumens des Herzens je nach dem Bedürfnis der Organe bzw. nach dem mittleren Kontraktionszustand der Gefäße). Ferner involviert jenes günstige Urteil auch, daß an allen anderen Stellen der Netzleitung (Analogie zu den im Innern des Körpers liegenden unzugänglichen Arterien und Organen), bei genügendem Querschnitt der einzelnen Zweigleitungen (Analogie zum Kaliber der Arterien) die normale Spannung, Stromstärke und Wattmenge zur Verfügung steht und verwendet werden kann. Ja, alle diese Schlüsse kann der Stromabnehmer sogar mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit schon daraus ziehen, daß die Glühlampen seiner Wohnung nicht bloß überhaupt brennen, sondern auch normal und nicht zu dunkel brennen. Denn jede dieser Lampen ist für ihn das Miniaturbild der elektrischen Zentralversorgung, ähnlich wie für den Arzt das Verhalten des Radialpulses das Miniaturbild der gesamten großen Zirkulation ist.

In der Tat gestattet in ganz analoger Weise die Untersuchung des Radialispulses Schlüsse auf die Gesamtzirkulation. Für die Druckmessung ist dies schon lange anerkannt: Niemand zweifelt daran, daß uns die Druckmessung an der Radialis oder Brachialis praktisch genügenden Aufschluß über den Aortendruck gibt. Nur für die dynamischen Messungen an der Radialis (Messung des Pulsvolumens und der Pulsarbeit der Radialis) verhalten sich merkwürdigerweise manche, in betreff der Möglichkeit von Rückschlüssen auf die allgemeine Zirkulation und auf die Zirkulation in den unzugänglichen Arterien, ablehnend. Es ist dies genau so, als ob man die besprochene Möglichkeit, ein Elektrizitätswerk an seiner Peripherie zu prüfen, leugnen wollte.

Man übertrage nur einmal, um diese Verhältnisse gründlich zu verstehen, die in der Elektrizitätslehre gebräuchliche und schon an einer früheren Stelle von mir verwendete Vorstellung von „Stromfäden“ auf die Zirkulation, d. h. man stelle sich die menschliche Zirkulation als aus einzelnen Strom- und Pulsfäden bestehend vor, die zunächst als Bündel in der Aorta gemeinsam verlaufen und dann in periphere Verzweigungen auseinandergehen, so daß also der zentrale Strom die Summe aller peripheren Stromfäden und Pulsfäden ist. Diese Vorstellung erweist sich in der Hämodynamik als ebenso fruchtbar wie in der Elektrizitätslehre. Man wird bei dieser Vorstellung gewiß ohne weiteres einsehen, daß in beiden Fällen die Stromfäden in der Peripherie, da sie sich einfach additiv verhalten und in ihrer Summe dem Zentralstrom gleich sind, über alle wesentlichen Qualitäten des Zentralstroms Aufschluß geben, und daß sich hieraus auch Schlüsse auf das normale, unternormale oder übernormale Funktionieren des zentralen Triebwerks (Herz, Dynamomaschinen) ergeben, wenn man auch über die absolute Größe der zentralen Energielieferung (Auswurfsvolumen des Herzens, Stromstärke, Spannung und Wattzahl der elektrischen Zentralleitung) keinen Aufschluß erhält. Dies letztere hat aber für den Verbraucher und für die peripheren Strombetriebe (Organe, elektrische Apparate, Glühlampen) kein erhebliches Interesse. Sogar in dem Falle, wo die zentrale

Regulation einer elektrischen Stromlieferung nicht durch einen automatisch ausgleichenden Akkumulator besorgt wird, sondern durch Regulation der Maschinentätigkeit selbst, was den Verhältnissen der Herzregulation entspricht, hat es für die Beurteilung des zentralen Elektrizitätswerks nur untergeordnete Bedeutung, die zentrale absolute Maschinenleistung festzustellen, da diese ja fortwährend wechselt. In ganz ähnlicher Weise hat es wenig Interesse, die je nach dem Bedürfnis wechselnden Auswurfsvolumina oder Minutenschlagvolumina des Herzens selbst absolut zu bestimmen, selbst wenn man dies könnte [1]). Das, worauf es in beiden Fällen bei der menschlichen Zirkulation wie bei dem Elektrizitätswerk für die praktische Beurteilung hauptsächlich ankommt, ist die genügende Leistungsfähigkeit der Anpassung, welche überhaupt nur durch die periphere Prüfung festgestellt werden kann. Wenn ich also für das Herz behaupte, daß solche periphere Prüfungen der Zirkulation viel wertvoller sind als die Feststellung des Auswurfsvolumens des Herzens (falls diese überhaupt möglich wäre), so mag man mir nicht mit der Fabel vom Fuchs, dem die zu hoch hängenden Trauben sauer erscheinen, antworten. Denn das Problem der Prüfung des absoluten Auswurfsvolumens des Herzens ist wirklich, wie aus dem Gesagten hervorgeht, nicht so wichtig, wie es auf den ersten Blick erscheint und wie man früher glaubte. Es erhält jedenfalls seinen vollen Wert erst durch die gleichzeitige periphere Prüfung. In dieser kommt z. B. auch erst die Wertung eines gegebenen Schlagvolumens nach dem Einfluß der verschiedenen Körpergröße zur Geltung. Erst an der Peripherie spielt sich der Nutzeffekt der Zirkulation ab und erst an den peripheren dynamischen Pulswerten kann man erkennen, ob ein Auswurfsvolumen von bestimmter absoluter Größe den Bedürfnissen einer physiologischen Zirkulation entspricht. Hic Rhodus, hic salta!

Es ist also für ein ablehnendes Verhalten gegenüber der klinischen Verwertung der dynamischen Pulsuntersuchung der Radialis zunächst unter der Voraussetzung eines normalen Kalibers der Radialis nicht der mindeste Grund vorhanden. Denn wenn unter dieser Voraussetzung die Bolometrie ein normales Pulsvolumen und eine normale Pulsarbeit in dieser Arterie ergibt, so müssen auch alle übrigen Arterien ein für ihr Kaliber normales Pulsvolumen und eine normale Arbeitsquote des Pulses erhalten, gerade so und aus analogen Gründen, wie man annehmen muß, daß, wenn auch nur eine Klemme eines elektrischen Stromnetzes die für ihre Zuleitung normale Spannung, Stromstärke und Wattmenge anzeigt, auch jede andere Klemme des Netzes die ihrer Zuleitung entsprechende elektrische Versorgung erhält.

Zweifel in betreff der Elektrizitätsversorgung aus den Ergebnissen der Volt-, Ampere- und Wattmessung bei peripherer Prüfung an einer einzelnen Klemme des Netzes können nur dann entstehen, wenn der Widerstand der Zuleitung zu dieser Klemme abnorm und unbekannt ist. Im allgemeinen kann aber angenommen werden, daß bei der Installation des Werks die Zuleitungswiderstände sachgemäß gewählt wurden. Ebenso kann man im allgemeinen wohl ein normales, zu den Dimensionen des Körpers passendes physiologisches

[1]) Die gasanalytischen Methoden (Plesch u. a.) verdienen aus den verschiedensten Gründen für die Klinik kein Vertrauen, da die Bedingungen dieser Methoden nur in den seltensten Fällen bei Kranken realisiert oder realisierbar sind.

Radialiskaliber annehmen. Es können daher bei Rückschlüssen aus der Volumbolometrie auf die allgemeine Zirkulation nur dann Zweifel entstehen, wenn man Gründe zu der Annahme hat, daß das Kaliber der Radialis in unbekanntem Maße abnorm ist. Notorisch ist dies der Fall oder wenigstens wahrscheinlich, wie ich wiederholt angeführt habe, wenn der Kranke schwitzt oder kalte Hände hat oder wenn er kurz zuvor mit den Händen körperliche Arbeit geleistet hat. In diesem Falle muß die Volumbolometrie durch die Methode der Arteriometrie der Radialis ergänzt und das Resultat der Volumbolometrie auf ein Einheitskaliber umgerechnet werden. Dies kann auch prinzipiell, obschon es praktisch meist unnötig ist, in allen Fällen geschehen, um die erwähnten lokalen Einflüsse überhaupt ein für allemal auszuschalten. Diese Ergänzungsprüfung findet nun ebenfalls bei der beschriebenen Prüfung des Elektrizitätswerks ihr Analogon. Nehmen wir nämlich an, der Elektrizitätsabnehmer bemerke an den Apparaten, die er vom städtischen Elektrizitätswerk betreiben läßt, seien es Beleuchtungskörper oder Maschinen, eine anormale, sei es zu starke, sei es zu schwache Funktion und dementsprechend finde er an der untersuchten Klemme zu niedrige oder zu hohe Volt-, Ampere- oder Wattwerte. Bevor er die Maschinen des Zentralwerks hierfür verantwortlich machen wird, empfiehlt es sich festzustellen, ob der Fehler nicht an einem unpassenden Kaliber bzw. einem unpassenden Widerstand der von der Hauptleitung zu den Klemmen führenden Drähte liegt, was man durch Nachmessung des Drahtkalibers unter Berücksichtigung der Drahtlänge oder durch direkte Widerstandsmessung der Zuführungsleitung bestimmen kann (Analogon der Arteriometrie). Ist der gefundene Widerstand abnorm, so läßt sich leicht aus dem vorher gefundenen Volt-, Ampere- und Wattwert und dem gefundenen Widerstand berechnen, ob für einen zu dem zu betreibenden Apparat passenden normalen Widerstand die elektrischen Betriebswerte normal ausfallen würden. In ganz entsprechender Weise gestattet die Arteriometrie bei anormalen volumbolometrischen Messungsresultaten die Unterscheidung zwischen dem lokalen Einfluß des Arterienkalibers und derjenigen der Herztätigkeit mit voller Schärfe, und wenn man also an der Hand der Arteriometrie die dynamischen Werte auf ein Einheitskaliber umrechnet, so sind aus diesen umgerechneten Werten bindende Schlüsse auf die Herztätigkeit möglich."

„Ich hoffe, daß diese in jedem einzelnen Detail zutreffende Vergleichung der peripheren Prüfung eines elektrischen Stromnetzes und der dynamischen peripheren Prüfung der menschlichen Zirkulation das Interesse und das Verständnis für die Volumbolometrie beleben und endlich einmal den verzagten Einwand beseitigen möge, daß diese Untersuchungsmethode ja doch eine absolute Messung des Auswurfsvolumens des Herzens nicht gestatte und daß dies ein Grund sei zu der Schlußfolgerung, daß sie die Lösung der wesentlichen klinisch hämodynamischen Probleme nicht ermögliche. Nichts ist falscher als dieser Einwand."

Über Sphygmobolographie (Arbeits- und Volumbolographie).

Ich habe schon im Jahre 1911 eine Methode angegeben (25, 22, durch welche es gelingt, den Jaquetschen Sphygmographen unter gewissen Modifikationen

seiner Einrichtung zur dynamischen Pulsuntersuchung zu benutzen. Ich nannte die Methode Sphygmobolographie. Sie beruht darauf, daß die durch den Puls am Sphygmographen geleistete Arbeit gleich ist dem Produkt aus Federspannung des Sphygmographen als Last (in Grammen ausgedrückt), multipliziert mit der zugehörigen Exkursion der Pelotte als Weg (gemessen durch die Kurvenhöhe unter Berücksichtigung der Hebelvergrößerung in cm). Um numerische Werte zu erhalten, wurde der Jaquetsche Sphygmograph in der Weise zum Sphygmobolographen eingerichtet, daß die Druckwerte der einzelnen numerierten Federspannungen durch die Fabrik in Form einer Tabelle nach absoluten Werten (Grammen) geeicht wurden und daß das Instrument (Abb. 18) mit einem Abscissenschreiber versehen wurde, welcher auf dem berußten Streifen neun parallele Abscissen verzeichnet (Abb. 19), zwischen welchen die Distanzen so gewählt sind, daß die ihnen entsprechenden Lagen der Schreibspitze jeweilen einer Ortsveränderung der Pelotte von 0,005 cm entsprechen. So kann also die Hebung der Pelotte (in cm) mit dem Druck der Feder in g multipliziert werden und man erhält dann den Arbeitswert des Pulses für die betreffende Aufnahme in gcm.

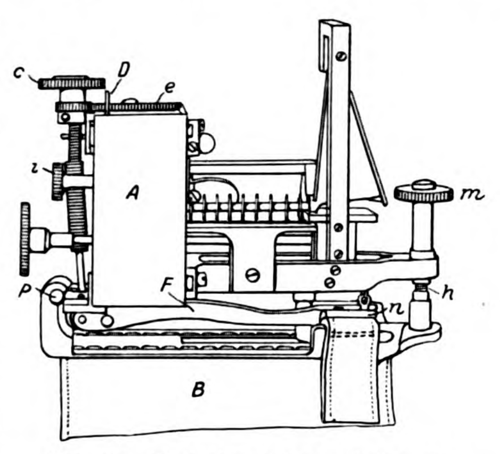


Abb. 18. Einfacher Sphygmobolograph (modifizierter Jaquetscher Sphygmograph).

Praktisch wurde mittels dieses Instrumentes anfangs so verfahren, daß zunächst mit allen Federspannungen, über welche man verfügte, nacheinander auf dem nämlichen Streifen kurze, bloß einige Pulse enthaltende Kurven aufgenommen wurden, wobei die Ausschläge aus ähnlichen Gründen wie bei der pneumatischen Volumbolometrie allmählich zu- und dann schließlich abnehmen, und daß dann für die erwähnte Arbeitsberechnung diejenige Kurve aus der Kurvenschar in der Nähe der größten Ausschläge herausgesucht wurde, welche bei der Ausrechnung das größte (optimale) Arbeitsprodukt gab (vgl. Abb. 20).

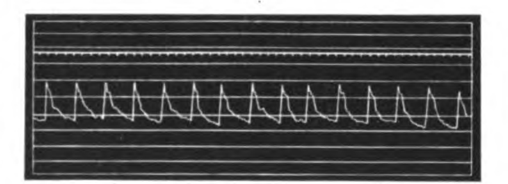


Abb. 19. Die neun Abscissen, welche der Sphygmograph auf den Streifen zeichnet. Jede Abscissendistanz entspricht einer Pelottenexkursion von 0,005 cm.

Ich konnte aber dann feststellen (40), daß da, wo in der Kurvenschar bei zunehmender Federspannung eine plötzliche unstetige Verkleinerung erfolgt, die dieser Verkleinerung vorausgehende Kurve, welche gewöhnlich auch die höchste (Optimalkurve) ist, immer auch das größte Arbeitsprodukt gibt, also auch in betreff der Arbeitsleistung optimal ist, so daß jenes Heraussuchen des größten Arbeitsprodukts durch Ausrechnung überflüssig wird. Dies beruht, wie ich am angeführten Ort bewiesen habe, darauf, daß beim kritischen Punkt der beginnenden

unstetigen Kurvenverkleinerung die Arterie anfängt, im Wellental unter dem Druck der Pelotte einen Moment zusammenzuklappen, wodurch ein Teil der Pulswelle zentripetal reflektiert und dadurch der Übertragung auf den Sphygmographen entzogen wird. Infolgedessen gibt die der unstetigen Verkleinerung unmittelbar vorausgehende Kurve regelmäßig das größte Arbeitsprodukt. Man kann also ohne weiteres das Arbeitsprodukt der der unstetigen Verkleinerung vorhergehenden Kurve als das optimale Arbeitsprodukt betrachten. Zuweilen kommt es vor, daß der unstetigen Verkleinerung der Ausschläge, welches das Zeichen dafür ist, daß die Arterie anfängt, im Wellental vorübergehend verschlossen zu werden, eine Periode vorausgeht, wo bei zunehmendem Federdruck die Ausschläge gleich bleiben (Optimaldruckbereich). Da Randpulse bei der Sphygmographie im Gegensatz zur pneumatischen Bolometrie (vgl. S. 25f.) keine erhebliche Rolle spielen, so muß angenommen werden, daß diese Erscheinung darauf beruht, daß eine Zeitlang die zunehmende Mobilisation der Arterienwand und die zunehmende Belastung derselben sich in der Wirkung das Gleichgewicht halten. In diesem Falle wird (im Gegensatz zur pneumatischen Bolometrie, wo Randpulse beim „Optimaldruckbereich" eine Rolle spielen können, vgl. S. 25f.) der höchste Druck, bei welchem die Exkursionen noch optimal sind, der Arbeitsberechnung zugrunde gelegt, also wiederum der Druck unmittelbar vor dem Einsetzen der unstetigen Kurvenverkleinerung. Es gibt aber endlich auch seltene Fälle, wo bei steigender Federspannung vor der unstetigen Abnahme, welche auf dem Zusammenklappen der Wände beruht, die Ausschläge infolge der Zunahme der Last stetig, d. h. allmählich, schon etwas kleiner werden. Auch hier erhält man aber das größte Arbeitsprodukt, wenn man die Berechnung für die der plötzlichen, unstetigen Verkleinerung der Kurvenhöhe unmittelbar vorausgehende Kurve vornimmt. Denn die Erfahrung lehrt, daß bei der stetigen allmählichen Verkleinerung der Ausschläge die Arbeitsprodukte infolge des überwiegenden Einflusses der zunehmenden Last auf deren Wert noch etwas zunehmen, bis dann die unstetige stärkere Verkleinerung der Ausschläge durch die partielle Reflexion der Pulswelle erfolgt. Man kann also ganz allgemein die Regel aufstellen, daß man das größte, den Energiewert des Pulses charakterisierende Arbeitsprodukt in allen Fällen erhält, wenn man die der unstetigen plötzlichen Verkleinerung der Kurvenhöhe vorausgehende Kurve für die Berechnung des Arbeitswertes verwendet. Durch diese Feststellung wird das Verfahren außerordentlich vereinfacht.

Für meinen Sphygmobolographen gilt die folgende Eichungstabelle der Federspannung. Die Fabrik gibt jedem Instrument seine eigene empirisch festgestellte Eichungstabelle mit, welche die Spannung für die unterste Abscisse des Streifens angibt.

Tabelle 3 (gültig für meinen Sphygmobolographen).

Federspannung	Gramm	Federspannung	Gramm
1	21	10	215
2	41	11	238
3	61	12	258
4	83	13	278
5	105	14	302
6	127	15	322
7	147	16	342
8	170	17	362
9	190		

Da die Werte der Federspannungen mit den Abscissenhöhen etwas, wenn auch bloß wenig, zunehmen, so empfiehlt es sich im Interesse der Exaktheit bei den Kurvenaufnahmen den Schreibstift immer auf die unterste Abscisse einzustellen. Die Differenz der Federspannung für das Wellental und den Kurvengipfel spielt keine wesentliche Rolle.

Die Abb. 20 stellt eine arbeitsbolographische Aufnahme dar. Der Wert der Arbeitsprodukte ist auf der Kurve selbst dargestellt. Wie man sieht, ist der optimale Arbeitswert des betreffenden Pulses 2,13 gcm. Es braucht nicht gesagt zu werden, daß die sphygmobolographischen Arbeitswerte viel kleiner sind, als die von 5 cm Längenausdehnung des Radialis auf pneumatischem Weg gewonnenen sphygmobolometrischen.

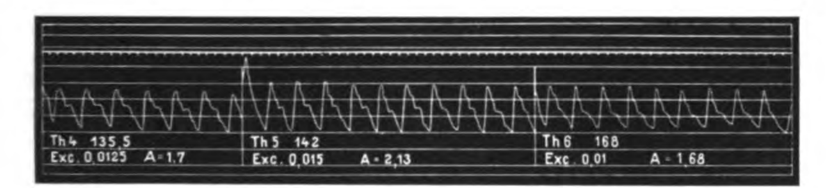


Abb. 20. Arbeitsbolographische Kurve. A Arbeitswerte in gcm. Th 4 135,5 heißt: Spannungsnummer der Teilscheibe, entsprechend 135,5 Gramm. (Die Spannungswerte waren damals anders als bei meinem jetzigen Sphygmographen.)
Exc. = Exkursion der Pelotte in Zentimetern.

Die hier beschriebene Methode der Sphygmobolographie ist also zunächst eine Arbeitsbolographie, indem bisher bloß von der Bestimmung der Arbeitswerte die Rede war. Ich habe aber in neuerer Zeit die Frage der Beziehung der optimalen Sphygmogrammhöhe zu dem Pulsvolumen aufgenommen und gefunden, daß die optimale Kurvenhöhe in sehr einfacher Weise außer über den Arbeitswert des Pulses auch über das Pulsvolumen Aufschluß gibt, und daß man also auch dieses sphygmobolographisch bestimmen kann. Bei dieser Anwendung kann man die Sphygmobolographie als Volumbolographie bezeichnen. Man kann aber ein und dieselbe Kurve sowohl arbeitsbolographisch als volumbolographisch verwenden.

Um die Möglichkeit der sphygmobolographischen Beurteilung des Pulsvolumens einzusehen, muß man versuchen, sich ein klares Bild davon zu machen, wie sich das Pulsvolumen bei der Übertragung der Pulsenergie auf den Sphygmographen geltend macht. Wie oben angeführt wurde, und wie ich in meinem Aufsatz über die sphygmographische Arteriometrie (39) gezeigt habe, sind die Ursachen der bei zunehmender Federspannung eintretenden Vergrößerungen und nachherigen Verkleinerungen der sphygmographischen Ausschläge ganz entsprechend wie bei den analogen Erscheinungen der Indexausschläge der pneumatischen Sphygmobolometrie, wie ich sie auf S. 23ff. erklärt habe. Die besonderen Verhältnisse, welche für die Auffindung der optimalen Arbeitswerte in Betracht kommen, sind oben auf S. 59f. geschildert worden. Für die sphygmobolographische Bestimmung des Pulsvolumens kommt der von mir (39) erbrachte Nachweis (siehe auch S. 59f.) in Betracht, daß zur Zeit der beginnenden unstetigen Verkleinerung der Kurvenhöhe angenommen werden muß, daß die Arterie durch die Pelotte während des tiefsten Punktes

des Wellentals für einen Moment platt zusammengedrückt wird, so daß die beiden Wände sich berühren. Hierauf beruht infolge der Reflexion eines Teils der Pulswelle die unstetige Verkleinerung der Kurvenhöhe[1]). Eine solche herzdiastolische Abplattung der Arterie muß aber wegen der Kontinuität der Erscheinungen, wenn auch in einem etwas geringeren, noch nicht zum Verschluß führenden Grade auch schon vorhanden sein bei den unmittelbar vorausgehenden Federspannungen, bei welchen die Kurve optimal oder noch nahezu optimal hoch ist.

Wenn man nun auf sphygmobolographischem Wege ein Urteil über die Größe des Pulsvolumens erhalten will, so muß dies natürlich in der Weise geschehen, daß man hierfür die größten Ausschläge, d. h. die Optimalkurve benutzt. Zur Feststellung, in welcher Weise aus diesen größten Ausschlägen Schlüsse auf das Pulsvolumen möglich sind, ergeben sich folgende Überlegungen.

Bei den optimalen Ausschlägen ist nach dem Gesagten die Arterie durch die Pelotte im Querschnitt während der Herzdiastole fast vollständig zur

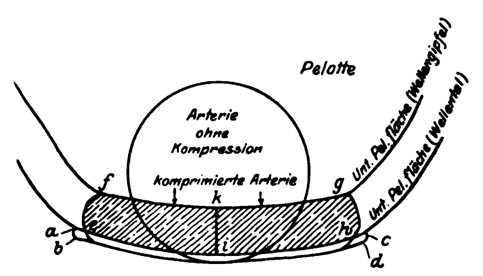


Abb. 21. Querschnitt der Sphygmobolographenpelotte und der Radialis senkrecht zu ihrer Längsachse. abcd Querschnitt der komprimierten Arterie, afgh Höhenschnitt des optimalen Pulsvolumens.

Gestalt abcd (Abb. 21) plattgedrückt und durch die Wölbung der Pelotte leicht nach oben konkav. Dabei ist die Arterienwand nach den bekannten Gesetzen der Schlauchkompression an den seitlichen Umbiegungsstellen infolge der Wandstarre etwas wulstig ausgebuchtet, wie es die Abb. 21 bei *ab* andeutet. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß mit Rücksicht auf die schon von Marey und dann namentlich von Kronecker hervorgehobene sehr geringe Starre der Arterienwandungen (gegenüber dem ungleich starren Material eines Gummischlauches) diese Wulstung der Seitenränder nur als sehr gering angenommen werden muß und eigentlich nur der theoretischen Exaktheit wegen erwähnt und in der Abbildung bei *ab* angedeutet wurde.

Von dieser unter dem Einfluß des Optimaldruckes stark abgeplatteten Ausgangsstellung der Arterienwand aus (abcd) wird beim Eindringen der Pulswelle die obere Wand der Arterie samt der Pelotte im Sinne des großen Pfeiles gehoben, und es fragt sich nun, wie sich bei dieser Expansion die Form des Arterienquerschnitts gestaltet. Es kann natürlich nicht die Rede

---

[1]) Die von Dr. Attinger gegen diese Deutung geltend gemachte, sehr oberflächliche und wenig überlegte Einwendung ist von mir widerlegt worden (vgl. Schweiz. med. Wochenschrift 1923. Nr. 49 und 1924. Nr. 3).

davon sein, daß etwa die mit der Sphygmographenpelotte belastete Arterie sich bei ihrer Ausdehnung trotz des Gegendrucks der Pelotte bis zur vollen Weite und Rundung ihres natürlichen Lumens, das in der Abb. 21 als Kreisfigur angedeutet ist, eröffnet, da dies, bei der gewöhnlich zwischen 1,5 und 2 mm schwankenden Größenordnung des inneren Arteriendurchmessers, zu unmöglich großen Pulsausschlägen führen würde, wie sie tatsächlich nie beobachtet werden, und wie sie auf der Breite des Sphygmographenstreifens überhaupt keinen Raum finden könnten. Die sphygmographische Erfahrung lehrt vielmehr, daß normale Pulse auf dem Sphygmographenstreifen mit ihrer Höhe meist nur einige, z. B. 3—4 Abscissendistanzen einnehmen, und daß nur in seltenen Fällen (Aorteninsuffizienz, Hyperzirkulation) Pulse vorkommen, bei welchen der Schreibstift auf dem Streifen das Gebiet aller neun Abscissen durchmißt. Diese Angaben bedeuten, da ein Abscissenintervall einer Pelottenexkursion von 0,05 mm entspricht, daß die optimale Pelottenhebung bei gewöhnlichen Pulsen etwa 0,15—0,2 mm, bei den größten vorkommenden Pulsen höchstens 0,45 mm beträgt. Diese Zahlen und die durch meine Messungen festgestellten normalen Maße des Arteriendurchmessers (1,5 bis 2,0 mm) müssen nun der Beantwortung der Frage zugrunde gelegt werden, wie sich in Abb. 21 die herzsystolische Formveränderung des Arterienquerschnitts als Ursache der Pelottenhebung bei den optimalen Sphygmogrammen gestaltet. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Arterie sich durch den Puls fast ausschließlich nach oben, in der Richtung gegen die Pelotte hin ausdehnt, weil, von der horizontal abgeplatteten herzdiastolischen Form der Arterie aus, sich der seitlichen Quote der Erweiterung ein unendlich viel größerer Widerstand entgegengesetzt, als der vertikalen Ausdehnung gegen die frei bewegliche, mit dem arteriellen Druck fortwährend im Gleichgewicht stehende Pelotte.

Auch bei den allergrößten überhaupt vorkommenden Pulsen wird nach den angeführten Zahlen die Pelotte und somit auch die obere Arterienwand um weniger als $^1/_3$ des natürlichen inneren Arteriendurchmessers gehoben. Daraus ergibt sich, daß bei optimal hohen Sphygmogrammen der von der Pelotte bedeckte Teil der Arterie auch zur Zeit des Wellengipfels noch einen sehr stark abgeplatteten Querschnitt darbieten muß, etwa wie es für die extrem großen Pulse in Abb. 21 die schraffierte Fläche efgh zusammen mit dem darunter liegenden unschraffierten Streifen darstellt. Aus der unmittelbaren Anschauung dieser Abbildung geht hervor, daß der systolische Volumzuwachs der Arterie beim optimalen Sphygmogramm (entsprechend der schraffierten Fläche) annähernd betrachtet werden kann als ein Prisma von dem Höhenschnitt efgh mit etwas gebogener oberer und unterer Endfläche fg und eh. Das Volumen dieses Prismas ist nichts anderes als das sphygmobolographische Pulsvolumen. Da efgh der in der Bildebene liegende Höhenschnitt dieses Volumens ist, und eh annähernd der Querdimension der in die Ausgangsstellung abcd zusammengedrückten halben Innenfläche der Arterie entspricht, so berechnet sich das Pulsvolumen aus der Abb. 21 nach der folgenden Formel:

Optimales Pulsvolumen = halbe Innenfläche des vollständig zusammengedrückten, unter der Pelotte liegenden Arterienteils × Hebung ik der Pelotte.

Für eine gegebene innere Flächengröße des der Pelotte entsprechenden zusammengedrückten Arterienteils kann also, wie aus dieser Betrachtung hervorgeht,

das Pulsvolumen durch die lineare Größe ik der optimalen Sphygmographenhebung ausgedrückt werden. Unter der dabei gemachten Voraussetzung, daß man ausgeht von einem gegebenen inneren Umfang (oder Durchmesser) der komprimierten Arterie und einer bestimmten Pelottenlänge (diese in der Richtung des Vorderarms gemessen), erhält also die allerdings mehr intuitive Identifizierung der Sphygmogrammhöhe mit dem Pulsvolumen von seiten der älteren Sphygmographiker eine gewisse, wenn auch nur partielle Berechtigung. Aber meine Ableitung zeigt zugleich, worin bei jener naiven Verwertung der Sphygmogrammhöhe als Maß des Pulsvolumens durch die älteren Autoren gefehlt wurde, und wie diese als paradox nicht ohne Berechtigung angefochtene Auffassung zu korrigieren ist. Das scheinbare Paradoxon, daß das Pulsvolumen durch eine lineare Größe, die Pelottenexkursion ausgedrückt werden kann, löst sich nämlich ohne weiteres, wenn man berücksichtigt, daß unter der gemachten Voraussetzung eben die zwei anderen Dimensionen des Volumbegriffs gegeben sind. In der Tat haben wir ja in Abb. 21 das Pulsvolumen mit dem Rauminhalt des durch den Höhenschnitt efgh ausgedrückten Prismas identifiziert. Für diesen Rauminhalt ist, unter der Voraussetzung einer bestimmten Grundfläche, d. h. einer die beiden anderen Dimensionen des Prismas (Pelottenlänge und halber innerer Umfang der Arterie) enthaltenden bestimmten Innenfläche des komprimierten Arterienteils die lineare Exkursion ik das Maß. Diese beiden anderen Dimensionen müssen also mit berücksichtigt werden. Die Pelottenlänge ist gegeben und die Querdimension der komprimierten Arterie läßt sich als halber innerer Umfang derselben durch Multiplikation des arteriometrisch gefundenen Arteriendurchmessers mit π leicht berechnen.

Diese Anschauung ergibt, daß man aus der optimalen Hebung der Pelotte des Sphygmobolographen bzw. aus der optimalen Kurvenhöhe das auf die longitudinale Ausdehnung der Pelotte fallende Pulsvolumen der Radialis sogar in absoluten Werten (ccm) aus den drei Dimensionen des Prismas efgh mit großer Annäherung berechnen kann. Man müßte dann weiter, um in jedem Fall vergleichbare Werte zu erhalten, das so absolut gefundene Pulsvolumen, ähnlich wie es für den bolometrischen Volumwert oben (S. 35) besprochen wurde, noch auf die Einheit des inneren Querschnitts der Arterie, also auf eine Arterie von 1 qmm innerem Querschnitt, durch Division des Wertes durch das Quadrat des für den betreffenden Fall gefundenen Arterienradius umrechnen.

Wenn man sich aber darauf beschränkt, für das Pulsvolumen die optimale Kurvenhöhe, gestützt auf die vorhergehende Darstellung, unter Voraussetzung einer gegebenen, vom Apparat abhängigen Pelottenlänge und eines gegebenen Arterienkalibers, als relatives Maß zu benutzen, so läßt sich für die Umrechnung dieses Maßes auf die Einheit des Arterienkalibers, zum Zweck, die Messungen allgemein vergleichbar zu machen, folgender neue Gesichtspunkt einführen, welcher die Umrechnung sehr vereinfacht, ohne die mathematische Strenge zu beeinträchtigen.

Fragen wir uns: Wie groß wäre der optimale sphygmographische Ausschlag bei einer Arterie von 1 mm Durchmesser, wenn er bei einer Arterie, für welche man z. B. den Durchmesser 2 mm gefunden hat, ceteris paribus gleich n ist. Hier gelten nun folgende Überlegungen: Der Querschnitt des Lumens einer Arterie von 2 mm Durchmesser verhält sich zu demjenigen einer Arterie von 1 mm Durchmesser wie 4 : 1 (nach dem Verhältnis der Quadrate der Radien). Da nun, wie ich gezeigt

habe (S. 33 ff.), das Pulsvolumen ceteris paribus proportional ist dem Querschnitt der Arterie, so könnte man den Trugschluß ziehen, daß also, weil wir die sphygmographischen Optimalausschläge als das lineare Maß des Pulsvolumen akzeptiert haben, der Ausschlag für eine Arterie von 1 mm Durchmesser ceteris paribus (d. h. bei gleicher Herzaktion) viermal kleiner ausfallen müßte als für die Arterie von 2 mm Durchmesser, daß also der Wert entsprechend den Werten der pneumatischen Bolometrie sich für eine Arterie von 1 mm Durchmesser auf n Viertel reduzieren müßte. Dies ist aber nicht richtig, weil, wie wir betont haben, nur für einen gegebenen und gleichbleibenden Querschnitt der plattgedrückten Arterie der sphygmographische lineare Optimalausschlag proportional dem Pulsvolumen ist. Vielmehr läßt sich leicht nachweisen, daß für eine Arterie vom inneren Durchmesser 1 der Ausschlag ceteris paribus nicht ein Viertel, sondern die Hälfte von demjenigen einer Arterie vom Durchmesser 2 beträgt, daß also hier ein lineares Verhältnis existiert. Denn wenn in Abb. 22 I der quere Durchmesser des nach Abb. 21 das Pulsvolumen darstellenden Prismenquerschnittes durch Verkleinerung der Arterie auf den halben Durchmesser auf die Hälfte reduziert wird, wie in Abb. 22 II, so ist leicht einzusehen, daß dann die Prismenhöhe ebenfalls bloß auf die Hälfte reduziert zu werden braucht, um ein viermal kleineres Prisma bzw. ein viermal kleineres Pulsvolumen zu erhalten und dem Gesetz Genüge zu leisten, daß das Pulsvolumen sich auf die Arterien umgekehrt proportional dem inneren Querschnitt oder dem Quadrate des Radius verteilt. Daraus ergibt sich, daß, wenn wir die optimale Kurvenhöhe bei der Sphygmobolographie als Maß des Pulsvolumens betrachten, wir, um dieses Maß universell vergleichbar zu machen, die Umrechnung auf das Einheitskaliber linear nach dem Durchmesser, statt quadratisch nach dem Querschnitt bzw. dem Quadrat des Radius, wie bei der pneumatischen Bolometrie, vorzunehmen haben, worin eine erhebliche Vereinfachung liegt. Diese lineare Reduktion der Werte, zum Zweck ihrer allgemeinen Vergleichbarkeit, gilt nun natürlich nicht bloß für die Volumwerte, sondern auch für die Arbeitswerte. Es ist dabei folgende Überlegung notwendig. Obschon die Exkursionen des Sphygmographen bei der Berechnung der Pulsarbeit bloß als linearer Weg zur Berechnung des Arbeitsproduktes in Betracht kommen, so ist doch natürlich auch hier, da ja überhaupt die nämliche Kurve wie für die Volumbestimmung vorliegt, diese Exkursion in Wirklichkeit der graphische Ausdruck für das Pulsvolumen[1]), und somit gilt auch hier bei der Umrechnung der Arbeit auf eine Arterie vom Durchmesser 1 die lineare Proportionalität mit dem Arteriendurchmesser. Daraus erhellt, daß auch die bolographischen Arbeitswerte in dieser einfachen Weise proportional dem gefundenen Arteriendurchmesser, also linear auf den Arteriendurchmesser umzurechnen sind.

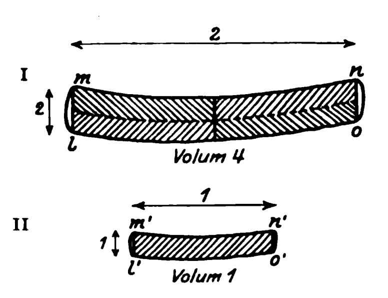


Abb. 22. Querschnitt senkrecht zur Längsrichtung des Radialis. Verhalten des sphygmobolographischen Pulsvolumens bei Reduktion des Arteriendurchmessers auf die Hälfte.

[1]) Wir berechnen ja bei der pneumatischen Bolometrie die Arbeit des Pulses durch Multiplikation des Optimaldruckes mit dem optimalen Pulsvolumen.

Eine weitere Konsequenz dieser Auffassung ist folgende. Ich habe gezeigt, daß das direkt gewonnene Sphygmogramm gleichzeitig auch als Volumbologramm betrachtet und nach seiner Eichung auf Volum an die Stelle der graphischen Aufnahme der pneumatischen Bolometerausschläge gesetzt werden kann (S. **46f.**). Ich habe die so gewonnene Kurve als konstruiertes absolutes Volumbologramm bezeichnet. Diese Konstruktion erhält nun in dem Nachweis, daß man unter den gewählten Bedingungen in der optimalen Exkursion des Sphygmographen das Maß des Pulsvolumens sehen kann, ihre schöne mathematische Bestätigung. Denn das optimale Sphygmogramm besitzt nach der hier gegebenen Darstellung an sich in seiner Höhendimension, für einen gegebenen Arteriendurchmesser vergleichbar, Volumwert und somit die Bedeutung eines Volumbologramms, und eine weitere Konstruktion ist also nur dann erforderlich, wenn man die gefundene Kurve in der oben dargestellten Weise noch auf die Einheit des Arteriendurchmessers reduzieren will. Es ist hierzu aber eine Umzeichnung der Kurve nicht durchaus erforderlich. Denn da der Reduktionsfaktor bei der geschilderten neuen Methode ein linearer und dadurch die Beurteilung ganz übersichtlich ist, so kann man an der Hand der arteriometrischen Werte auch ohne besondere Konstruktion stets leicht und ohne weiteres beurteilen, wie sich z. B. bei einem gefundenen Arteriendurchmesser von 1,8 mm die gefundenen bolographischen Werte für einen Arteriendurchmesser von 1 mm verhalten würden. Die so reduzierten Werte würden sich nämlich einfach verhalten wie 1 : 1,8 und also einer in diesem Verhältnis reduzierten Kurvenhöhe entsprechen. Dies gilt nach dem Gesagten sowohl für die vergleichende Beurteilung der Volumwerte als der Arbeitswerte.

Für Praktiker, welche die Sphygmographie nach althergebrachter Methode ohne Arterienmessung und bloß unter Aufsuchung der optimalen Kurvenhöhe betreiben, ist auf folgenden wichtigen Punkt aufmerksam zu machen. Weil das Pulsvolumen bei der Sphygmobolographie nach meiner Darstellung ceteris paribus nicht dem inneren Querschnitt, sondern dem inneren Durchmesser der Arterie proportional ist, so spielt der Arteriendurchmesser für die sphygmobolographische Beurteilung sowohl des Pulsvolumens als der Pulsarbeit eine weit geringere Rolle als bei der pneumatischen Bolometrie, wo die Proportionalität dem Quadrat des Radius entspricht. Denn ein Unterschied des Arteriendurchmessers von 1,8 gegen 1,6 bedingt bei der pneumatischen Bolometrie ceteris paribus ein Verhältnis der Pulsvolumina von $(1,8)^2/(1,6)^2 = {}^{81}/_{64}$, also einen nicht unerheblichen Unterschied. In der Höhe des optimalen Sphygmobologramms dagegen macht sich der Unterschied bloß linear, d. h. im Verhältnis von ${}^{9}/_{8}$ geltend. Daraus ergibt sich die überraschende Tatsache, daß im Lichte dieser Darstellung die Sphygmobolographie in noch höherem Maße als die pneumatische Sphygmobolometrie ohne Arteriometrie für die Beurteilung des Zustandes der Zirkulation (Pulsvolumen und Pulsarbeit) brauchbar ist, weil sich bei ihr der Einfluß des Arterienkalibers bedeutend vermindert.

Trotzdem ist aber natürlich für exaktere Untersuchung die Berücksichtigung der Arteriometrie vorzuziehen, um so mehr als sie in ihrer graphischen Ausführung, die ich in dem Folgenden beschreiben werde, sehr einfach ist und keiner Mehrarbeit bedarf, da sie sich automatisch mit der bolographischen Kurvenaufnahme verbindet.

Das Wesentlichste über die im vorstehenden durch die Volummessung erweiterte Sphygmobolographie läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Das relative Maß des Pulsvolumens ist bei der Aufnahme der Kurvenschar mit allen Federspannungen die Höhe der Optimalkurve. Die Reduktion auf ein Einheitskaliber der Arterien geschieht hier im Gegensatz zu der pneumatischen Bolometrie linear, nämlich durch Division des Wertes durch den arteriometrisch gefundenen inneren Arteriendurchmesser.

2. Das sphygmobolographische Maß der Pulsarbeit (absolut in gcm) ist bei Aufnahme der Kurvenschar mit allen Federspannungen das Produkt der Kurvenhöhe, welche dem unstetigen Absinken der Kurvenhöhe vorausgeht (ausgedrückt in cm der Pelottenhebung) mit der zugehörigen Federspannung in Grammen. Auch hier hat die Reduktion auf ein Einheitskaliber (im Gegensatz zur pneumatischen Bolometrie) linear durch Division des Wertes mit dem arteriometrisch gefundenen inneren Arteriendurchmesser zu geschehen.

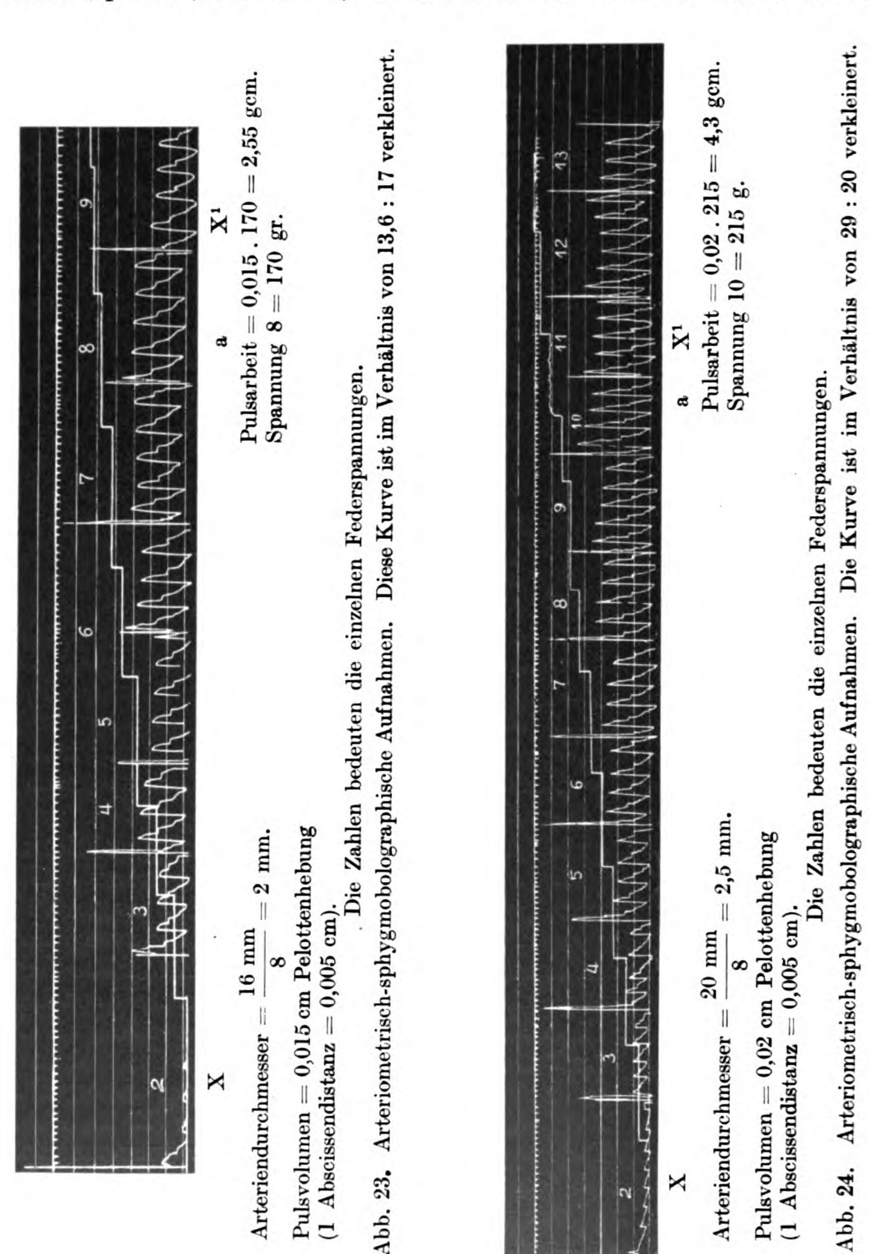
3. Die Reduktion der Werte auf das Einheitskaliber (den Einheitsdurchmesser der Arterie) hat hier eine verhältnismäßig geringe praktische Bedeutung.

Die sphygmographische Arteriometrie.

Bei passender Einrichtung des Sphygmographen läßt sich mit der im vorstehenden beschriebenen Sphygmobolographie automatisch das von mir (41) beschriebene Verfahren der sphygmographischen Arteriometrie verbinden, und zwar so, daß der innere Durchmesser der Radialis während der bolographischen Aufnahme sich automatisch-graphisch auf dem nämlichen Streifen aufschreibt. Diese automatisch-graphische Arteriometrie ist eine Verbesserung des von mir in der Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 6 beschriebenen und in Nr. 18 des nämlichen Jahrgangs jener Wochenschrift als Ergänzungsmethode der Bolographie empfohlenen Verfahrens.

Das Verfahren beruht zunächst darauf, daß man in der sphygmobolographischen Kurvenschar, welche mit den sämtlichen zur Verfügung stehenden Federspannungen des von mir zum Sphygmobolographen (vgl. S. 58f.) umgearbeiteten Jaquetschen Sphygmographen aufgenommen werden, zwei Kurven ins Auge faßt, nämlich einerseits die Kurve, in welcher unter Einstellung der Kurvenbasis auf die Basis des Streifens die kleinsten beginnenden Exkursionen des Schreibehebels bemerkt werden (X in Abb. 23 und 24), und andererseits, nach Überschreiten des Optimums der Exkursionen, die ebenfalls auf die Streifenbasis eingestellte Kurve, welche bei Steigerung der Federspannung eine unstetige, d. h. plötzlich in stärkerem Maße erfolgende Verkleinerung zeigt (X^1 in Abb. 23 und 24). Im ersteren Falle entspricht offenbar die Lage der Sphygmographenpelotte für das Wellental dem Ort der noch nicht merklich eingedrückten oberen Arterienwand, im letzteren Falle dagegen, wie ich bewiesen habe (40), der Lage der nämlichen Arterienwand im Moment, wo die Arterie während einer kurzen Dauer zur Zeit des Wellentals durch den Pelottendruck eben anfängt, verschlossen zu werden. Bezeichnet man die erstere Lage der Arterienwand als „oberen", die zweite als „unteren" Meßpunkt, so ist die Distanz dieser beiden Meßpunkte offenbar gleich dem Durchmesser des herzsystolischen Arterienquerschnitts.

Die ältere Methode bestimmte diese Distanz dadurch, daß, nachdem die höchste (optimale) Kurvenhöhe überschritten war und die Kurve sich bei



X a X[1]

Arteriendurchmesser $= \frac{16 \text{ mm}}{8} = 2$ mm.

Pulsvolumen = 0,015 cm Pelottenhebung
(1 Abscissendistanz = 0,005 cm).

Pulsarbeit = 0,015 . 170 = 2,55 gcm.
Spannung 8 = 170 gr.

Die Zahlen bedeuten die einzelnen Federspannungen.

Abb. 23. Arteriometrisch-sphygmobolographische Aufnahmen. Diese Kurve ist im Verhältnis von 13,6 : 17 verkleinert.

X a X[1]

Arteriendurchmesser $= \frac{20 \text{ mm}}{8} = 2,5$ mm.

Pulsvolumen = 0,02 cm Pelottenhebung
(1 Abscissendistanz = 0,005 cm).

Pulsarbeit = 0,02 . 215 = 4,3 gcm.
Spannung 10 = 215 g.

Die Zahlen bedeuten die einzelnen Federspannungen.

Abb. 24. Arteriometrisch-sphygmobolographische Aufnahmen. Die Kurve ist im Verhältnis von 29 : 20 verkleinert.

weiterer Vermehrung der Federspannung unstetig zu verkleinern anfing (unterer Meßpunkt), die Feder nummernweise entspannt und dabei die Kurve durch die zur Einstellung dienende Mikrometerschraube immer wieder auf die Grundlinie des Streifens eingestellt wurde, bis sukzessive der obere Meßpunkt, d. h.

die Minimalexkursion erreicht wurde. Die bei jeder einzelnen Entspannung der Feder auf dem Streifen sich als senkrechte Linien aufschreibenden sukzessiven Exkursionen des Schreibstiftes wurden addiert und ihre Summe durch die Hebelvergrößerung dividiert. Die hierdurch gefundene Zahl (in mm bzw. Zehntelmillimetern) ergab den herzsystolischen inneren Arteriendurchmesser.

Ich habe seither unter Mitwirkung der Firma J. Jaquet dieses etwas komplizierte Verfahren wesentlich vereinfacht, und zwar gestützt auf folgende Überlegung: Wenn man die in Frage stehende Kurvenschar (vgl. Abb. 23 und 24), bei sukzessiv gesteigerter Federspannung so aufnimmt, daß durch entsprechende Einstellung der Mikrometerschraube die Basis der Kurven, wie es in den Abbildungen dargestellt ist, wenigstens für die erste (minimale) Kurve (X) und für die Kurve der ersten unstetigen Verkleinerung (X′) möglichst genau auf die unterste Abscisse des Streifens fällt, so ist es klar, daß, weil die Pelotte durch diese Einstellung in einem festen Lageverhältnis zum Streifen bleibt, die Exkursion, welche man der Mikrometerschraube bzw. dem Streifen für die Einstellung von X zu X′ geben muß, genau der Dislokation der Pelotte gegenüber der Arterie, d. h. der Distanz zwischen dem oberen und unteren „Meßpunkt“, mit anderen Worten dem gesuchten inneren Arteriendurchmesser entspricht [1]). Man könnte also diese Exkursion an der zur Einstellung dienenden Mikrometerschraube selbst ablesen, wodurch jedoch das Verfahren seinen objektiven automatisch graphischen Charakter einbüßen würde. Statt dessen läßt sich aber auch dieses Verfahren zu einem graphischen und automatischen gestalten durch die in Abb. 25, 26 u. 27 dargestellte, an dem Sphygmobolographen angebrachte graphische Hebelvorrichtung bcdef, welche den Zweck hat, die erwähnte Exkursion der Mikrometerschraube automatisch während der Kurvenaufnahme in Form der längs der Pulskurven in Abb. 23 und 24 sichtbaren Treppenlinie aufzuschreiben. Diese graphische Vorrichtung, welche an der Hand der schematischen

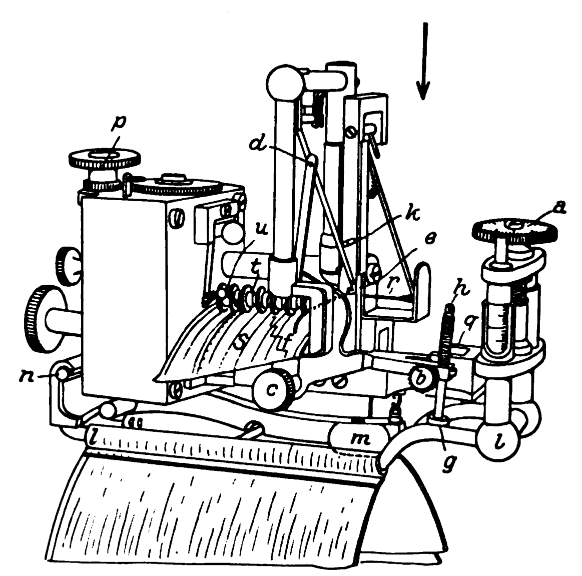


Abb. 25. Ansicht des arteriometrischen Sphygmobolographen.

[1]) Die Teilung der Mikrometerschraube ist so gewählt, daß sie unter Berücksichtigung der Größe der Hebelarme den Exkursionen des oberen Sphygmographenteils in der Vertikalen der Pelotte entspricht. Die Teilstriche an der senkrechten Skala der Mikrometerschraube sind also etwas größer als $^1/_2$ mm, entsprechen aber in der Vertikallinie der Pelotte einer Exkursion des oberen Sphygmographenteils von genau $^1/_2$ mm. Und ebenso entsprechen die mit Zahlen bezeichneten größeren Teilstriche der Teilscheibe der Mikrometerschraube an dieser Stelle je 0,1 mm Exkursion.

Abb. 27 am besten verständlich ist, wird dadurch betätigt, daß das Hebelwerk bcdef (Abb. 27) mittels des Stiftes gh sich bei g auf den Basalteil des Sphygmographen stützt und daß infolgedessen, wenn man den oberen Sphygmographenteil um die Drehachse n mittels der Mikrometerschraube a gegen den Basalteil in der Richtung des Vertikalpfeils herunterschraubt, der Schreibstift ef auf dem berußten Streifen senkrecht nach oben geschoben wird. Infolgedessen schreibt also der Schreibstift ef auf dem Streifen bei jeder Senkung der Mikrometerschraube a automatisch in die Höhe rückende Treppenstufen, wie sie in den vorstehenden Kurven (Abb. 23 und 24) sichtbar sind. Damit sich die 8 betragende Hebelvergrößerung dieser Stufenschreibung je nach der Ausgangsstellung der Mikrometerschraube nicht verändert, wird dafür gesorgt, daß die Bewegung des Hebelwerks b c d e f (Abb. 27) im Anfang der Stufenschreibung immer von demselben Punkt, nämlich dem Anschlagsstift k ausgeht. Zu diesem Zweck wird im Beginn der Aufnahme, nachdem der Sphygmograph auf die Minimalkurve eingestellt ist, die Schraube b (Abb. 25) gelockert, so daß

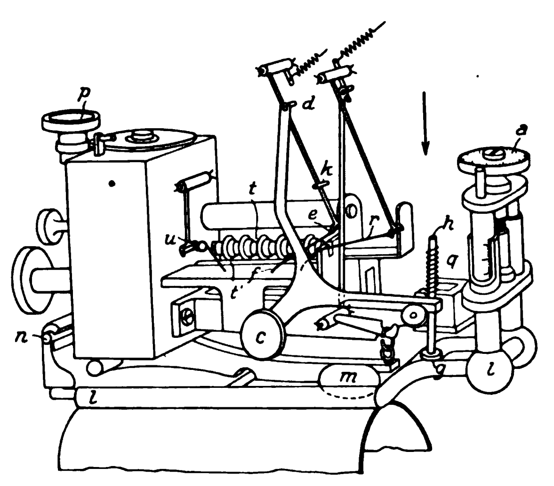


Abb. 26. Halbschematische Ansicht des arteriometrischen Sphygmobolographen.

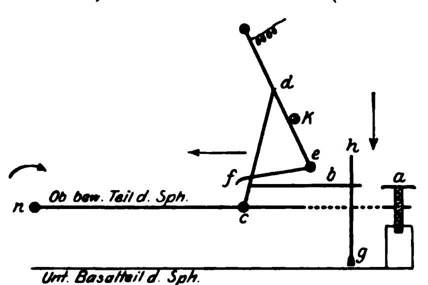


Abb. 27. Schematische Figur zur Erläuterung der Funktion des arteriometrischen graphischen Hebelwerks, welches den Arteriendurchmesser automatisch in der Treppenlinie aufzeichnet: Die großen schwarzen Punkte bedeuten die Drehpunkte des Hebelwerks. Bei Senkung des oberen Teils des Sphygmobolographen mittels der Mikrometerschraube a in der Richtung des vertikalen Pfeils dreht sich dieser obere Teil in der Richtung des gebogenen Pfeils um das Charnier n, wobei der Punkt g gegen den Basalteil stößt und hierdurch mittels des Hebelwerks bcdef den arteriometrischen Schreibstift f auf dem berußten Streifen nach links, d. h. nach oben schiebt, wodurch die Treppenlinie geschrieben wird.

der Stift gh verschieblich wird, dann der Hebelarm bc nach abwärts gedrückt, so daß der mit ihm zwangsläufig verbundene Hebel de an die Hemmung k stößt, dann der Stift gh unter Festhaltung der Lage des Hebelarms bc so nach unten verschoben, daß er bei g an den Basalteil des Sphygmographen anstößt,

und dann in dieser Stellung durch Anziehen der Schraube b (Abb. 25) festgestellt. Sobald diese Einstellung des arteriometrischen Schreibers geschehen ist, hat man nichts anderes zu tun, als die Kurvenschar mit allen Federspannungen, wie in Abb. 23 und 24 von der Minimalkurve X bis zum Beginn der Kurvenverkleinerung X′ aufzunehmen, wobei man die Basis aller Kurven jeweilen mittels der Mikrometerschraube möglichst genau auf die unterste der durch den arteriometrischen Schreibstift markierten Treppenstufe einstellt.

Die dabei zustande kommende Treppenkurve gibt dann in 8facher Vergrößerung die gesamte Einstellungsbewegung der Mikrometerschraube wieder, und die Vertikaldistanz des Treppenabsatzes X von dem Treppenabsatz X^1 stellt in 8maliger Vergrößerung den inneren herzsystolischen Arteriendurchmesser dar.

Wie man schon aus der Form der ganzen Kurvenaufnahme im Vergleich zu der früheren (Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 6, S. 135 f.) sieht, ist das Verfahren viel einfacher als das frühere. Auch ist es weniger gegen Fehler empfindlich, so daß die in meiner früheren Arbeit geforderte Feststellung der Hand durch einen besonderen Halter überflüssig ist und die Hand einfach wie bei der gewöhnlichen Sphygmographie auf einem Spreukissen gelagert werden kann.

In meiner ersten Arbeit über sphygmographische Arteriometrie (Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 6) habe ich die Frage des Einflusses der Weichteile auf das Resultat der arteriometrischen Messung einer genauen Untersuchung unterzogen und bin dabei zu dem Resultat gekommen, daß daraus keine Fehler entstehen können (falls die Teile nicht ödematös sind, vgl. später S. 76). Man vergleiche in betreff dieser Fragen auch die oben bei Anlaß der palpatorischen Arteriometrie gegebenen Erörterungen S. 41 ff.

Da die sphygmographische Arteriometrie gewöhnlich in Kombination mit der sphygmobolographischen Volum- und Arbeitsmessung des Pulses ausgeführt wird, so sei in betreff weiterer technischer Details der praktischen Ausführung auf den folgenden Abschnitt verwiesen, in welchem diese kombinierte Methode dargestellt ist.

Die arteriometrische Sphygmobolographie, eine pulsdynamische Universalmethode.

Es handelt sich hier um die Kombination der beiden im vorstehenden beschriebenen Methoden nämlich der Sphygmobolographie und der sphygmographischen Arteriometrie, wobei die Resultate beider Methoden auf dem nämlichen berußten Streifen gleichzeitig verzeichnet werden (vgl. Abb. 23 und 24). Die Arteriometrie verbindet sich dabei automatisch mit der Sphygmobolographie. Ich verweise in betreff der beiden Teilmethoden auf die vorhergehenden Kapitel und gebe hier die Gebrauchsanweisung für das aus beiden Methoden kombinierte Verfahren. Das Instrument heißt arteriometrischer Sphygmobolograph und ist von der Firma J. Jaquet, Fabrik für wissenschaftliche Chronometrie, Thannerstraße 25, Basel, zu beziehen.

Gebrauchsanweisung.

Der Untersuchende sitzt auf der rechten Seite des Kranken in einem rechten Winkel zu ihm, während der Patient entweder sitzend seinen rechten Vorderarm

auf der vom Arzt aus linksseitigen Ecke eines Tisches (vgl. das Situationsschema Abb. 28), oder, wenn er bettlägerig ist, auf dem Bette, frontal zu dem Untersuchenden, die Beugeseite des Vorderarms nach oben gerichtet, auf ein Spreukissen legt. Die Hand soll dabei passiv ohne jede Muskelspannung ganz wenig dorsalwärts fallen und dabei von dem abhängigen Teil des Kissens in ihrer Lage unterstützt sein. Der zur Befestigung dienende Basalteil *l* des arteriometrischen Sphygmobolographen (Abb. 25 und 26) wird nun in der üblichen Weise auf der Volarseite über dem rechten Handgelenk mittels der Schnallenvorrichtung so appliziert, daß der oberflächlichste und am deutlichsten pulsierende Teil der Radialis in die Mitte des für die Pelotte m bestimmten Ausschnitts zu liegen kommt. Nachdem so der Basalteil mäßig fest aufgeschnallt ist, wird der obere Teil des Sphygmobolographen mittels des auf seiner linken Seite befindlichen Scharniers n (Abb. 25 und 26) eingehängt und dadurch mit dem Basalteil verbunden. Die Mikrometerschraube a hat man zuvor in die höchste Stellung gebracht, die Pelottenfeder (in den Abbildungen nicht sichtbar, dagegen in der analogen Abbildung des einfachen Sphygmobolographen [Abb. 18] sichtbar) mittels der Spannschraube p (Abb. 25 und 26) vollständig entspannt (Spannungsnummer 1) und den Stift g h durch Drehung der Schraube b (Abb. 25) gelockert. Man läßt dann den oberen Teil des Instruments durch Niederdrücken der Einschnappvorrichtung q in der Richtung des senkrechten Pfeils in den unteren Teil einschnappen, so daß nun beide Teile ein Ganzes bilden[1]). Hierauf dreht man die Mikrometerschraube a herunter (umgekehrt gegen die Richtung des Uhrzeigers), bis die Pelotte die Haut über der Radialis eben berührt. Oft fängt dann der Kurvenschreibstift r sofort an, eine minimale pulsatorische Exkursion auszuführen. Wenn dies bei Federspannung 1 noch nicht der Fall ist, so steigert man die Federspannung so weit, bis die Minimalexkursion X (Abb. 23 und 24) des Kurvenschreibers zustande kommt Es ist dies häufig bei Spannung 2 oder 3 der Fall. Da bei jeder Vermehrung der Federspannung der Kurvenschreibstift r (Abb. 25 und 26) tiefer (nach rechts) rückt, so stellt man denselben jedesmal mittels der Mikrometerschraube wieder etwas in die Höhe (nach links), damit er freie Exkursionen machen kann. Sobald man in dieser Weise minimale Exkursionen erzielt hat, ist es nun, um sich unnötige Mühe zu sparen, zweckmäßig, zunächst ohne Kurvenaufnahme sich davon zu überzeugen, daß die Pelotte richtig auf der Mitte der Arterie liegt. Dies geschieht dadurch, daß man feststellt, daß der Kurvenschreiber r bei zunehmender Federspannung regelmäßig zunehmende und schließlich bei einer gewissen Spannung wieder abnehmende Ausschläge von der nach der Beschaffenheit des Pulses ungefähr zu erwartenden Größenordnung macht. Andernfalls muß die Applikation des Apparates entsprechend geändert werden, bis man von der tadellosen Applikation überzeugt ist. Für diese liegt die sichere Garantie in der gleichmäßigen Zunahme und nachherigen Abnahme der Kurvenhöhen

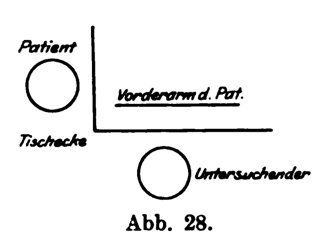


Abb. 28.

[1]) Sowohl bei diesem Herunterdrücken der Einschnappvorrichtung als auch nachher, wenn man diese zur Abnahme des Instrumentes wieder löst (durch einfaches Heraufdrücken), muß man sich hüten, die übrigen feinen Teile des Apparates zu berühren, da diese sonst leicht verbogen werden könnten.

bei progressiver zunehmender Federspannung. Nach diesen Vorversuchen stellt man die Federspannung wieder auf die Minimalexkursion des Kurvenschreibers und schiebt nun den berußten Streifen s (Abb. 25) zwischen die zu seiner Führung bestimmte und gleichzeitig die Abscissen schreibende Walze t und die Bewegungswalze. Man läßt dann den Streifen durch das Triebwerk[1]) bis unter die Schreibspitzen (Pulsschreiber r, Zeitschreiber u und arteriometrischen Schreiber f [Abb. 25]) vorrücken, wobei man diese zur Vermeidung von Beschädigungen des Apparats mittels einer Präpariernadel oder einer trockenen Schreibfeder etwas hebt und sie dann, wenn der Streifen an richtiger Stelle steht, wieder auf diesen herunterfallen läßt. Man arretiert nun den Streifen wieder, um die Minimalkurve nochmals korrekt auf die Grundlinie des Streifens einzustellen, schiebt den Hebel bc (Abb. 25) unter Lockerung des Schraubenkopfes b so weit nach unten, bis der Hebelarm de rechts an den Anschlag bei k stößt, schiebt unter Festhaltung des Hebelwerks in dieser Stellung den Stift gh so weit nach unten, bis er bei g den Basalteil des Sphygmographen berührt, und fixiert ihn dann mittels der Schraube b in dieser Lage. Von jetzt an wird an dem Stift gh nichts mehr geändert. Man läßt dann den Streifen etwa 2—3 cm weit laufen, so daß die Minimalkurve X (wie in Abb. 23 und 24) möglichst auf der gleichen Höhe wie die durch den arteriometrischen Schreibstift ef verzeichnete, dem oberen „Meßpunkt" entsprechende unterste Treppenstufe geschrieben wird.

Man nimmt nun die Kurvenschar bei den verschiedenen steigenden Spannungen der Feder auf, indem man die Basis jeder einzelnen Kurve mittels der Mikrometerschraube immer wieder auf die unterste Treppenstufe einstellt und jeweilen die Spannungsnummern wie in den dargestellten Kurven auf dem betreffenden Kurvenstück mittels einer trockenen Schreibfeder verzeichnet.

Es genügt bei ganz gleichmäßigen Pulsen für jede Federspannung etwa 3—4 Pulse aufzunehmen, während beim Vorhandensein ausgesprochener Atmungsschwankungen es sich empfiehlt, eine etwas größere Zahl von Pulsen aufzunehmen, um ein sichereres Urteil über die durchschnittliche Pulsgröße zu erhalten. So fährt man mit der Aufnahme der Kurvenschar fort, bis die anfänglich zunehmende Kurvenhöhe unstetig abzunehmen beginnt (X^1, Abb. 23 und 24). Um sicher zu sein, daß man dabei wirklich den Zustand erreicht hat, bei welchem die Arterie während des Wellentals einen Moment verschlossen wird, und daß nicht zufällige vasomotorische Schwankungen (Traubesche oder Mayersche Wellen usw.) eine Täuschung bedingen, tut man gut, sich davon zu überzeugen, daß bei weiterer Spannungsvermehrung die Kurvenhöhe progressiv weiter abnimmt (wie in Abb. 24 rechts von X^1).

Damit ist die Aufnahme beendigt. Man nimmt nun den beschriebenen Streifen heraus, bezeichnet ihn mittels einer trockenen Schreibfeder mit dem Datum und den Personalien, den Angaben über Blutdruck, Pulsfrequenz usw. und fixiert dann die Kurve, indem man den Streifen durch ein Schälchen

[1]) Der Auslösungshebel hierzu liegt auf der linken Seite des Uhrwerkskästchens und ist in den Abbildungen nicht sichtbar. Das Triebwerk muß jedesmal vorher ebenso wie das Zeituhrwerk vollständig aufgezogen werden.

mit einer $5^0/_0$igen spirituösen Schellacklösung (gewöhnlicher brauner Schellack) durchzieht und mittels einer Cornetschen Pinzette zum Trocknen aufhängt.

Die Ergebnisse der Methode, in betreff deren Begründung auf die beiden vorhergehenden Kapitel verwiesen wird, lassen sich an der Hand der Abb. 23 und 24 folgendermaßen zusammenfassen:

1. Arterienkaliber. Die Vertikaldistanz der untersten Treppenstufe X von der Treppenstufe X′, bei welcher die unstetige Verkleinerung der Kurve beginnt, ergibt, durch 8 (Hebelvergrößerung) dividiert, in mm den herzsystolischen inneren Arteriendurchmesser. Zur Abmessung dieser Vertikaldistanz kann man verschieden verfahren. Am einfachsten und doch genau genug ist es, wenn man sich den untersten Treppenabsatz X nach rechts nach dem Augenmaß bis unter den Treppenansatz X′ verschoben denkt und dann die Niveaudistanz der beiden Stufen mittels eines Millimetermaßstabes abmißt. Besonders gut eignet sich auch der von Nenadovics angegebene Sphygmometer (Abb. 29) zu dieser Abmessung. Falls man keinen Maßstab zur Hand hat, kann man

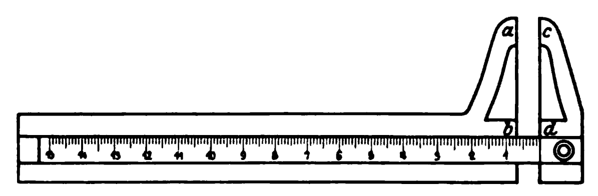


Abb. 29. Sphygmometer nach Nenadovics. Auf ca. $^1/_2$ verkleinert.

die Distanz auch mittels der Mikrometerschraube des Sphygmobolographen messen, indem man den fixierten Streifen wieder in den zusammengesetzten Sphygmobolographen (oberer und unterer Teil miteinander vereinigt) schiebt und, nach passender Einstellung des Stiftes gh, mittels der Mikrometerschraube a die arteriometrische Schreibspitze f von der oberen Treppenstufe auf die untere herunterschraubt und den dabei zurückgelegten Weg an der Mikrometerschraube selbst abliest. In betreff des Wertes der Teilstriche der Mikrometerschraube vgl. Anmerkung S. 69. Die Abscissenlinien auf dem Streifen können zur Abmessung des Arteriendurchmessers nicht benutzt werden, weil sie sich auf die Exkursionen der Pelotte und nicht auf die Verschiebungen des oberen Sphygmographenteils durch die Mikrometerschraube beziehen.

2. Pulsvolumen. Das relative, aber doch von Fall zu Fall (abgesehen von der eventuellen Kaliberreduktion) vergleichbare Maß des Pulsvolumens ist die lineare Höhe der Optimalkurve, in mm ausgedrückt.

3. Die Pulsarbeit wird in absolutem Maß erhalten, indem man für die der ersten unstetigen Verkleinerung der Kurvenhöhe vorausgehende Kurve das Arbeitsprodukt bildet, dadurch daß man die der Kurvenhöhe entsprechende Pelottenhebung (jede Abscissendistanz = 0,005 cm) in cm mit der zugehörigen, aus der Eichungstabelle[1]) zu entnehmenden Federspannung in Grammen multipliziert. Man erhält dann die Pulsarbeit in gcm.

[1]) Eine solche wird von der Fabrik jedem Instrument beigegeben.

4. Reduktion der Werte auf ein Einheitskaliber (Volumwert und Arbeitswert). Die so gefundenen dynamischen Werte können, um allgemein vergleichbar zu werden, linear auf ein Einheitskaliber einer Arterie von 1 mm innerem Durchmesser umgerechnet werden, indem man sie durch den auf der Kurve verzeichneten Durchmesser der Radialis dividiert.

5. Die Optimalkurve gibt als Volumbologramm direkt ein anschauliches Bild der Zirkulation in der Radialis und, wenn man die Abscissenhöhe in der angeführten Weise auf das Einheitskaliber umgerechnet denkt, von der Gesamtzirkulation.

6. Das Problem der Pulssammlung, d. h. der Integrierung der Zirkulationsgröße während einer bestimmten Zeit, z. B. einer Minute, wie es Schapowaloff für die pneumatische Bolometrie durch seinen Pulssammler gelöst hat (vgl. S. 30), wird bei unregelmäßigen Pulsen in einer für die praktische Beurteilung der Zirkulation genügenden Annäherung gelöst, indem man die Kurve mit derjenigen Federspannung, welche das optimale Pulsvolumen ergibt, fortlaufend für die ganze Länge eines Streifens aufnimmt und die Volumwerte für den betreffenden Zeitraum addiert.

7. Wenn man es für wünschbar hält, kann an der Optimalkurve, ähnlich wie für das nach der pneumatischen Bolographie konstruierte oder mittels der letzteren direkt aufgenommene Volumbologramm nach den auf S. 31f. angegebenen Regeln eine Durchflußkorrektur angebracht werden. Jedoch spielt dies praktisch keine erhebliche Rolle.

Nach dem Gesagten ist die hier beschriebene Methode der arteriometrischen Sphygmobolographie als eine klinische Universalmethode zu betrachten. Das Instrument kann natürlich auch für die Zwecke der gewöhnlichen Sphygmographie zu fortlaufenden Aufnahmen und, unter Benutzung einer leicht anzubringenden Luftschreibungsvorrichtung[1]), zu Simultanschreibungen (Venenpuls usw.) benutzt werden. Nur die Blutdruckwerte müssen nach den von mir angegebenen Verfahren (der Maximaldruck mittels der Pelottenmethode, der Minimaldruck des als Oszillometers verwendeten Volumbolometers) gesondert bestimmt werden. Man vermerkt diese Werte zweckmäßigerweise vor der Fixation der Kurve auch noch auf derselben, so daß man auf dieser dann alle hämodynamischen Daten beisammen hat.

Es mag schließlich noch bemerkt werden, daß die Resultate des Verfahrens bloß dann brauchbar sind, wenn man in der Kurvenschar eine einwandfreie Zunahme und dann Abnahme der Kurvenhöhe durch die wachsende Federspannung erhält. Wenn dies nicht der Fall ist, so kann es liegen:

a) Daran, daß die Arterie nicht genau zentral unter der Pelotte liegt, so daß diese bloß seitlich komprimiert wird. In diesem Falle muß der Apparat besser appliziert werden.

b) Daran, daß infolge einer verdrehten Haltung der Hand oder einer anatomischen Anomalie die Exkursion der Pelotte durch die Lage benachbarter Sehnen oder Knochen gehemmt ist. Die Ausschläge nehmen dann nicht bloß nicht ordnungsgemäß zu, sondern die maximale Federspannung reicht dann

---

[1]) Eine solche wird von der Fabrik jedem Instrument auf Wunsch beigegeben.

auch nicht hin, um die Ausschläge zur Verkleinerung zu bringen. Auch in diesem Falle muß man versuchen, durch neue, veränderte Applikation des Apparates den Übelstand zu heben.

c) An Ödemen der untersuchten Region. Es kann sich dabei um ein nicht ohne weiteres erkennbares, sog. latentes Ödem handeln, das dann allerdings, wenn man den Sphygmobolographen wegnimmt, durch das Vorhandensein einer deutlichen Delle, die sich unter der Pelotte gebildet hat, manifest wird. In solchen Fällen, die sich zur Anwendung der Methode überhaupt nicht eignen, verrät sich die Unbrauchbarkeit der Resultate auch darin, daß infolge des progressiven Weggedrücktwerdens des Ödems die Höhe der Treppenstufen bald die gewöhnliche Ausdehnung überschreitet, indem sie über den oberen Rand des Streifens hinausgeht und daß selbst die höchsten Federspannungen nicht genügen, um die Kurvenhöhe zur Verkleinerung zu bringen.

II. Die Darmbakterien des Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung.

Von

V. van der Reis - Greifswald.

Mit 14 Abbildungen und 4 Tabellen.

Inhalt.

Literatur.

Zusammenfassende Werke.

Escherich: Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. Stuttgart 1886.

Küster, E.: Die Bedeutung der normalen Darmbakterien für den gesunden Menschen. In Kolle-Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl. Bd. 6, S. 468.

van Ledden-Hulsebosch: Makro- und mikroskopische Diagnostik der menschlichen Exkremente. Berlin 1899.

Mannaberg: Die Bakterien des Darms. In Nothnagel: Spezielle Pathologie und Therapie. 2. Aufl. Bd. 17. 1903.

von Noorden (unter Mitarbeit von Straßner): Adolf Schmidt's Klinik der Darmkrankheiten. 2. Aufl. München 1921.

Schmidt, Ad. und Strasburger: Die Faeces des Menschen im normalen und krankhaften Zustande mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Untersuchungsmethoden. 4. Aufl. Berlin 1915.

Strasburger: Verdauung. In Lüdke und Schlayer: Lehrb. d. pathol. Physiologie. Leipzig 1922.

Einzelliteratur.

Abderhalden: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 3. Aufl.

Achalme: Recherches sur quelques bacilles anaérobies et leur différenciation. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 16, p. 633. 1902.

Ackermann: Ein Beitrag zur Chemie der Fäulnis. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 54, S. 1. 1907.

— Über den bakteriellen Abbau des Histidins. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 65, S. 504. 1910.

Adam: Zit. nach von Noorden. Brit. med. journ. 24. I. 1914.

Adam, A.: Über Darmbakterien. III. Über den Einfluß der H-Ionenkonzentration des Nährbodens auf die Entwicklung von Bacillus bifidus. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, S. 306. 1921.

— Über Darmbakterien. IV. Über das H-Ionenoptimum der Köpfchenbakterien des Mekonium. Beitrag zur Entstehung der physiologischen Darmflora. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 30, S. 265. 1921.

— Über Darmbakterien. V. Grundlagen der Ernährungsphysiologie des Bacillus bifidus. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 31, S. 331. 1922.

— Über die Bedeutung der Eigenwasserstoffzahl (des H-Ionenoptimums) der Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 87, S. 481. 1922.

— Endogene Infektion und Immunität. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, S. 86. 1922.

— Darmflora und Darmfunktion. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, S. 93. 1922.

— Bemerkung zur Arbeit: Zeißler und Kackell: Zur Bakteriologie des Säuglingsstuhles. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99. 1922; Bd. 51, S. 225. 1923.

Adam, A.: Zur Pathogenese und Therapie der Säuglingsdyspepsie. Klin. Wochenschr. 1923. S. 248.
– Über die Biologie der Dyspepsiecoli und ihre Beziehungen zur Pathogenese der Dyspepsie und Intoxikation. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 101, S. 295. 1923.
– Zur Praxis und Theorie der Dyspepsiebehandlung. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig., Bd. 26, S. 439. 1923.
– und Kissoff: Über Darmbakterien. VII. Zur Biologie der Darmflora des Säuglings. Ernährungsphysiologie des B. acidophilus im Verhältnis zu der des B. bifidus. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 34, S. 207. 1922.
Albu: Über die Autointoxikationen des Intestinaltraktus. Berlin: Hirschwald 1895.
– Zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion. Berl. klin. Wochenschr. 1900. S. 866 u. 891.
– Neuere Gesichtspunkte für die Lehre von den intestinalen Autointoxikationen. Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 1512.
Alexander, A.: Über Pentosurie. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1914. S. 552.
– Über Obstipatio larvata und Toxaemia intestinalis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. S. 775.
Andrewes: The bacterilogy of the alimentary canal. Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 6, p. 11, Nr. 5. 1913. Suppl.
Arkwright: Natural vermation of Bac. acidi lactici with respect to the production of gas from carbohydrates. Journ. of hyg. Vol. 13, p. 68. 1913.
Aronovitch, Coleman and Einhorn: The flora of the Luman alimentary tract; stomach, duodenum, jejunum. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, p. 97. 1922.
Autor: Zur Frage der Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 80.
Avery and Cullen: Studies on the enzymes of pneumoccus. II. Lipolytic enzymes esterase. Journ. of exp. med. Vol. 32, p. 571. 1920.
Ayers and Rupp: Zit. nach Cannon. Journ. of bacteriol. Vol. 3, p. 433. 1918.
– Johnson and Mudge: Streptococci of souring milk with special reference to streptococcus lactis. Studies of the streptococci IX. Journ. of infect. dis. Bd. 34, S. 29. 1924.
Aznar: Bacilles aérobies à spores terminales de la flore intestinale de l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 90, p. 674. 1924.
Baar: Die Indikanurie. Wien 1912.
Baginsky: Zit. nach Escherich: S. 10.
Barrenscheen und Beckh-Widmanstetter: Über bakterielle Reduktion organisch gebundener Phosphorsäure. Biochem. Zeitschr. Bd. 140, S. 279. 1923.
Bass, C. C.: Transformation of the intestinal flora. Ann. of clin. med. Vol. 1, p. 25. 1922.
– Transformation of the intestinal flora. Southern med. journ. Vol. 16, p. 1. 1923.
– The relationship of the intestinal flora to chronic intestinal stasis. Southern med. journ. Vol. 17, p. 305. 1924.
Bassler: A new method of treatment for chronic intestinal putrefactions by means of rectal instillations of autogenous bacteria and strains of human Bacillus coli communis. Med. record. Vol. 78, p. 519. 1910.
Basten: Beiträge zur Methodik der Untersuchung der Bakterienflora des Säuglingsstuhles und zur Kenntnis seiner wichtigsten Bakterientypen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 77, S. 282. 1914.
Baugher: The bac. aerogenes capsulatus in blood cultures with recovery. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 62, p. 1153. 1914.
Baumann: Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulnis. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10, S. 123. 1886.
Baumstark: Verwertung der Ehrlichschen Dimethylamidobenzaldehydreaktion für eine quantitative Indolprobe in den Faeces nebst Untersuchungen über die Eiweißfäulnis im Darme. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 9, S. 201. 1903.
Beck: Über die Entstehung des Urobilins. Wien. klin. Wochenschr. 1895. S. 617.
Beijerinck: Die Lactose, ein neues Enzym. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 6, S. 44. 1889.
Belogolowy: Drei Fälle von Allgemeininfektion vom Darm aus. Russky Wratsch 1910.

Belonowsky: Zur Frage der Wirkung steriler Nahrung auf die Darmflora. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 44, S. 322. 1907.
Berger und Tsuchiya: Beiträge zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96, S. 252. 1909.
— — Untersuchungen über die Bakterienmengen der Faeces unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre Beeinflussung durch Kalomel und Wasserstoffsuperoxyd. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 7, S. 431. 1910.
Hijmans van den Bergh: Enterogene Cyanose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 83, S. 86. 1905.
Berthelot: Recherches sur la flora intestinale. Nouvelles donnés expérimentales sur la rôle pathogène de certaine associations microbiennes. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 28, p. 132. 1914.
— et Bertrand: Recherches de la flore intestinale. Sur la production possible de ptomaines au milieu acide. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 156, p. 1027. 1913.
— — Sur quelques propriétés biochémiques du bacillus aminophilus intestinalis. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 154, p. 1826. 1912.
— and Danysz: Sur la présence de microbes acétonogènes dans la flore intestinale des diabétiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 174, p. 1303. 1922.
Bertrand: Recherches sur la flore intestinale dans la diarrhée des nourrissons. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 28. 1914.
Bessau: Über enterale Infektion. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig., Bd. 22, H. 2. 1921.
— und Bossert: Zur Pathogenese der akuten Ernährungsstörungen. I. Bakteriologie des Magens und Duodenums. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 89, S. 213 u. 269. 1919.
de Bessé: Contribution à l'étude des septicémies colibacillaires. Presse méd. 1910.
Bienstock: Du rôle des bactéries de l'intestin. Ann. de l'inst. Pasteur 1900. Bd. 14, S. 750.
— Über die Bakterien der Faeces. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8, S. 1. 1884.
Bierry et Portier: Vitamines et symbiotes. Compt. rend. Paris Tom. 166, p. 963.
Billroth: Untersuchungen über die Vegetationsform von Coccobacteria septica. 1874. S. 94.
Bjeloussow: Zit. nach Lehmann-Neumann.
Bloch: Über hämolytische Lipoidsubstanzen des menschlichen Darminhalts. Biochem. Zeitschr. Bd. 9, S. 498. 1908.
Blühdorn: Untersuchungen über den Bacillus bifidus communis und den sog. Bacillus acidophilus (Streptobacillus faecalis). Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72, S. 693. 1910.
— Biologische Untersuchungen über die Darmflora des Säuglings. Monatsschr. f. Kinderheilkunde, Orig., Bd. 13, S. 297. 1915.
— Über den Einfluß der Reaktion auf die Stuhlflora des Säuglings. Monatsschr. f. Kinderheilkunde, Orig., Bd. 22, H. 2. 1921.
— Über Kohlenhydratgärung. (Beitrag zur Biologie der Darmflora II.) Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig., Bd. 18, S. 488. 1920.
Bogendörfer: Die Flora des menschlichen Dünndarms. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, S. 257. 1922.
— Über Bakteriostanine, lipoidartige, bakterienhemmende Stoffe im Dünndarmsaft und in den Dünndarmepithelien. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 637. 1924.
— und Buchholz: Untersuchungen über die Bakterienmenge im menschlichen Dünndarm. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 318. 1923.
— — Der Einfluß der Ernährungsweise auf die Zusammensetzung des Dünndarmsaftes. Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 774.
Bondi: Die selbsttätige Drainage des Magens und Duodenums und ihre Anwendung für die klinische Diagnose. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 19, S. 693. 1913.
— und Eisler: Die direkte Sondierung des Duodenums mit Hilfe eines Metallmandrins und unter Leitung des Röntgenlichtes. Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1573.
Bondy: Über die pathogene Bedeutung der anhämolytischen Streptokokken. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 36, S. 1368. 1912.
Borchardt: Biologische Untersuchungen über die Natur des d'Herelleschen Phänomens. Klin. Wochenschr. 1923. S. 295.
Borchers, Gertrud: Die Bakteriologie des Dünndarms. Inaug.-Diss. Greifswald 1922.

Borchgrevink: Norsk magaz. f. laegevidenskaben 1898. Nr. 1.
Bordas: Zit. nach Dallemagne: Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Tom. 7, p. 292. 1895.
Bossert und Leichtentritt: Der Wert der Duodenalsondierung für die Diagnose des Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 323.
Bottomley: On some auxiliatory factors in growth and nutrition of plants. A bacterial test for auximones. Proc. of the roy. soc. of sem. Vol. 88, p. 237. 1914.
Bouchard: Recherches expérim. sur la toxicité des purines normales. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 1, p. 665. 1884.
– Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. Paris 1887.
Bovet: Zit. nach Dallemagne: Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Tom. 7, p. 292. 1895.
Braun und Cahn-Bronner: Der Verwendungsstoffwechsel pathogener Bakterien. I. Mitteilung. Biochem. Zeitschr. Bd. 131, S. 226. 1922.
– – II. Mitteilung. Ibidem Bd. 131, S. 272. 1922.
– – Über den Verwendungsstoffwechsel pathogener Bakterien. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1824.
– – Über die synthetischen Fähigkeiten pathogener Bakterien und ihr biologisches Verhalten unter einfachen Ernährungsbedingungen. Die Nahrungsbedürfnisse des Paratyphus B-Bacillus; sein Wachstum und seine Eigenschaften beim Aufbau aus einfachen chemischen Verbindungen. (I. Mitteilung.) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 86, S. 1. 1921.
– – Die synthetischen Fähigkeiten verschiedener Bakterienarten. (II. Mitteilung.) Ibidem Bd. 86, S. 196. 1921.
– – Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entbehrlichkeit oder Unentbehrlichkeit des Sauerstoffes. (III. Mitteilung.) Ibidem Bd. 86, S. 380. 1921.
– und Gersbach: Zur Biologie der Kolitisbacillen. Ein Beitrag zur Wirkungsweise der Desinfektionsmittel und des Hungers auf Bakterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 33, S. 247. 1921.
Brian: Über Allgemeininfektion durch Bacterium coli commune („Kolisepsis"). Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, S. 379. 1912.
Brieger: Über Spaltungsprodukte der Bakterien. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 8, S. 306. 1884; Bd. 9, S. 1. 1885.
Brotzu: Sulle desinfezione del canale intestinali. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1894. p. 119.
Brown: Hypotonus of the sympathetic in relation to intestinal toxaemia. Edinburgh med. journ. Vol. 24, p. 71. 1920.
Brudzinski: Über das Auftreten von Proteus vulgaris in Säuglingsstühlen nebst einem Versuch der Therapie mittels Darreichung von Bakterienkulturen. Jahrb. f. Kinderheilkunde Bd. 52, p. 469. 1900.
Bruenn: Über das Desinfektionsvermögen der Säuren. Inaug.-Diss. Berlin 1913.
Brugsch-Pappenheim: Die Anämien. Im Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten von Kraus-Brugsch. Bd. 8, S. 643.
Bruini: Über die thermophile Mikrobenflora des menschlichen Darmkanals. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 38, S. 177 u. 298. 1905.
Buchholz: Über Transduodenalspülung des Darmes mit Trypaflavin. Fortschr. d. Therapie. 1925. H. 2.
Busson und Kosian: Über Anämie durch Bakterienextrakte. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25, S. 199. 1921.
Buzello und Rahmel: Der Nachweis von Tetanusbacillen im Darm und den inneren Organen gesunder, nicht tetanuskranker Menschen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 130, S. 660. 1924.
Cadéac et Bournay: Rôle microbicide des sucs digestifs et contagion par les matières fécales. La Province méd. Tom. 8, p. 304. 1893. Zit. nach Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 16, S. 672. 1894.
Cahn: Über die nach Gram färbbaren Bacillen des Säuglingsstuhles. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 30, S. 721. 1901.

Cahn-Bronner: Ungleichartige Ernährung als Ursache wechselnder Empfindlichkeit und veränderter antigener Eigenschaften der Bakterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 33, S. 375. 1922.
Cannon: The effects of diet on the intestinal flora. Journ. of infect. dis. Vol. 29, p. 369. 1921.
— and Mac Nease: Factors controlling intestinal bacteria. The influence of hydrogen-ion concentration on bacterial types. Journ. of infect. dis. Vol. 32, p. 175. 1923.
Capone: Ricerche sulla flora dell' intestino umano. Nota I. Sul B. perfringens. Atti d. R. accad. dei fisiocrit. in Siena Vol. 12, p. 139. 1920.
— Nota II. Di alcune anaerobi butirrici, sporigeni, mobili. Ibidem p. 163.
— Nota III. Di alcuni stipiti di anaerobi putrificanti. Ibidem p. 285.
Cheplin, Fulmer and Barney: Studies on the therapeutic application of bacillus acidophilus milk. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 1896. 1923.
— and Rettger: Studies on the transformation of the intestinal flora, with special reference to the implantation of Bac. acidophilus. I. Feeding experiments with albino rats. Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.) Vol. 6, p. 423. 1920.
— — Studies on the transformation of the intestinal flora, with special reference to the implantation of Bacillus acidophilus. II. Feeding experiments on man. Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.) Vol. 6, p. 704. 1920.
Ciechomsky und Jakowski: Ungewöhnlich lange dauernder künstlicher After nebst chemisch bakteriologischen Untersuchungen über den Inhalt der Dünndärme. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 48, S. 136. 1894.
Cimmino: Di un reperto microscopico frequente somigliante a quello della peste. (Giorn. internaz. d. scienze mediche 1905. Fasc. 9.) Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref. Bd. 37, S. 424. 1906.
Cippolina: Über das Vorhandensein der sog. säureliebenden Bakterien im Stuhle des erwachsenen Menschen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 32, S. 576. 1902.
Clark: The determination of hydrogen ions. Baltimore 1920.
MacClendon, Shedlow and Karpman: Zit. nach Cannon and MacNease. Journ. of biol. chem. Vol. 34, p. 1. 1918.
— Hydrogen ion concentration of the contents of the small intestine. Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.) Vol. 6, p. 690. 1920.
— Bissel, Lowe and Meyer: Hydrogen ion concentration of the contents of the small intestine. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 75, p. 1638. 1920.
— Wetmore, Reynolds: Physical characters and enzymatic activities of duodenal contents. Journ. of the Americ. med. assoc. 1921. p. 1468.
Clock: One hundred and seventeen cases of infantile diarrhea treated by intestinal implantation of the Bacillus lactis bulgaricus at the Babies Hospital of the city of New York. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 61, p. 169. 1913.
MacClure, Montague and Campbell: The ph and buffer values of Duodenal contents direved from normal men. Arch. of internal med. Vol. 33, p. 525. 1924.
Cohendy: Expériences sur la vie sans microbes. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 26, p. 106. 1912.
— et Wollman: Quelques résultats acquis par la méthode des élevages aseptiques. I. Scorbut expérimental. II. Infection colérique de cobaye aseptique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 174, p. 1082. 1922.
Cohnheim, O.: Chemie der Eiweißkörper. 3. Aufl. Braunschweig: Vieweg 1911.
Combe: Die Bekämpfung der Mikroben der Stickstoffäulnis im Darm durch Einführung von antagonistischen Mikroben. Med. Klinik 1909. S. 690.
— Die intestinale Autointoxikation und ihre Behandlung. Deutsche Ausgabe. Stuttgart 1909.
— Über intestinale Autointoxikation und ihre Bekämpfung durch Änderung der Darmflora. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. III. Folge, Bd. 16, S. 724. 1907.
Cornil und Babes: Les Bactéries. 2. Edit. Paris 1896. p. 153.
Cotton: New York med. journ. a. med. record 1920. p. 111, 672, 721, 770.
Courtois-Suffit et Trastour: Sur un cas d'entérococcie à forme de fièvre intermittente. Gaz. des hôp. civ. et milit. 10. III. 1904.

Creekmur: The intestinal bacterial flora of rats on a diet deficient in fat soluble vitamin A. Journ. of infect. dis. Vol. 31, p. 461. 1922.
Cruickshank and Berry: A study of B. acidophilus in human feces. Brit. med. journ. 1924. Nr. 3334. p. 944.
Curschmann, A.: Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924. S. 156.
Cushing und Livingood: Zit. nach Royal Stokes bei Hemmeter Bd. 1, S. 199.
Dale: Conditions which are conduction to the production of shock by histamine. Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 1, p. 103. 1920.
– and Leidlaw: Journ. of physiol. Vol. 41, p. 318. 1910. Zit. nach L. Lichtwitz: Klinische Chemie. Berlin: Julius Springer 1918.
Dalmer: Über metastatische Panophthalmie infolge Pneumokokkeninfektion. Beitr. z. Augenheilk. Bd. 87, S. 567. 1914.
Dawonson: The microbic factor in gastro-intestinal disease and its treatment. Lancet Vol. 1, p. 1125. 1911.
Debono: One some anaerobical bacteria of the normal human intestine. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 62, S. 229. 1912.
Degrez et Dorléans: Einfluß einer Aminosäure auf den arteriellen Blutdruck. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 156, p. 823. 1913.
Deloch: Ergebnisse der Duodenalsondierung. I. Chemisch-physikalische und mikroskopische Untersuchung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 35, S. 279. 1922.
Denecke: Über die Beziehungen der chronischen Sepsis zur perniziösen Anämie. Sitzung des ärztlichen Vereins Marburg 16. I. 1924. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 254.
Dernby: La concentration optima en ions hydrogène favorisant le développement de certains microorganismes. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 23, p. 277. 1921.
Dietrich: Resorption von Tetanusgift durch den Darm. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1160.
Distaso: Sur les microbes protéolytiques de la flore intestinale de l'homme et des animaux. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 59, S. 97. 1911.
– Sur la putréfaction intestinale. II. Mémoire. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 13, S. 440. 1912.
– Contribution à l'étude sur l'intoxication intestinale. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 62, S. 433. 1912.
– Sur l'adaptation des microbes étrangers dans la flore intestinale. I. Sur le passage des microbes dans le trajet de l'intestin grêle. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 72, p. 745. 1912.
– Versuche, die menschliche Darmflora durch Zufuhr fremder Mikroben umzuwandeln. I. Über das Schicksal der per os eingeführten Bakterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.-Bd. 19, S. 687. 1913.
– Contribution à l'étude de la composition de la flore intestinale de l'homme adulte normal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 74, p. 206. 1913.
– Beiträge zum Studium der Konstipation. Die Umwandlung einer normalen Flora in vitro in eine typische konstipierte Flora. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 75, S. 507. 1915.
– et Schiller: Zit. nach Cannon. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 76, p. 362. 1914.
Donaldson: A case of puerperal fever associated with the enterococcus. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 18, p. 469. 1914.
Mac Donnell und Lafar: Handbuch der technischen Mykologie. Berlin Bd. 2, S. 90.
Dragstedt, L. R., Cannon and C. A. Dragstedt: Factors controlling the intestinal bacteria. The effect of acute abstruction and stasis on bacterial types. Journ. of infect. dis. Vol. 31, p. 209. 1922.
– C. A. Dragstedt and Nisbet: Intestinal antisepsis. Effect of antiseptics on a type of experimental intestinal toxemia. Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 8, p. 190. 1922.

Duclaux: Sur la germination dans un sol riche en matières organiques mais exempt de microbes. Cpt. de l'acad. de méd. Tom. 100, p. 66. 1885.
— Sur la digestion pancréatique et intestinale. Cpt. de l'acad. de méd. Tom. 44, p. 808 et 877. 1882.
Dupré: Zit. nach Dallemagne. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Tom. 7, p. 292. 1895.
Edlefsen: Zit. nach Wegele. Klin.-therapeut. Wochenschr. 1900.
Eggston and Norman: A new technic for the preparation of bacillus acidophilus milk and its therapeutic value. New York med. journ. a. med. record Vol. 115, p. 683. 1922.
Ehlers: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1890. p. 496.
Ehrlich, F.: Über die chemischen Vorgänge des pflanzlichen Eiweißstoffwechsels und ihre Bedeutung für die alkoholische Gärung und andere physiologische Prozesse. Landwirtschaftl. Jahrb. Bd. 38, S. 289. 1909.
Eijkman: Siehe Atlas von Lehmann-Neumann. Teil II. 6. Aufl. 1920. S. 716.
— Über Enzyme bei Bakterien und Schimmelpilzen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 29, S. 841. 1901.
Einhorn: Fractional examination of the duodenal contents in peptic ulcers. Journ. of the Americ. med. assoc. 1921. p. 1471.
— Zur Differentialdiagnose zwischen Gallenblasenerkrankungen und Affektionen des Verdauungstraktus. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 997.
— Die Duodenalsonde und ihre Anwendungsmöglichkeit. Leipzig 1924.
Eisenberg: Untersuchungen über die Variabilität der Bakterien. VII. Mitteilung: Über die Variabilität des Schleimbildungsvermögens und der Gramfestigkeit. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 82, S. 401. 1919.
Ellinger und Adler: Über chemische Darmdesinfektion. Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 561. Feldärztl. Beil.
Elschnig: Zit. nach Pribram.
Eppinger: Über eine eigentümliche Hautreaktion, hervorgerufen durch Ergamin. Wien. med. Wochenschr. 1913. S. 1413.
Eppinger-Heß: Die Vagotonie. Berlin 1910.
Erben: Die Vergiftungen. Wien 1911.
Escherich: Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. Stuttgart 1886.
— Über Darmbakterien im allgemeinen und diejenigen der Säuglinge im besonderen, sowie die Beziehungen der letzteren zur Ätiologie der Darmerkrankungen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 1, S. 708. 1887.
— Die desinficierenden Behandlungsmethoden der Magen-Darmkrankheiten des Säuglingsalters. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 2, S. 633. 1887.
Esser, Joseph: Untersuchungen über die Entstehungsweise des Hydrobilirubins im menschlichen Körper. Inaug.-Diss. Bonn 1896.
Etienne et Joyeux: Septicémie colibacillaire. Rev. franç. méd. et chirurg. 1905.
Ewald und Friedberger: Zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wochenschrift Bd. 39, S. 1293 u. 1449. 1913.
Faber: Perniziöse Anämie bei Dünndarmstrikturen. Berlin. klin. Wochenschr. 1897. S. 643.
— Anämische Zustände bei der chronischen Achylia gastrica. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. S. 958.
— Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924. S. 156.
— und Bloch: Über die pathologischen Veränderungen am Digestionstraktus bei der perniziösen Anämie und über die sog. Darmatrophie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40, S. 98. 1900.
Falk: Über das Verhalten von Infektionsstoffen im Verdauungskanal. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 93, S. 177. 1883.
Faust und Tallqvist: Über die Ursachen der Bothriocephalusanämie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 367. 1907.
Feigen: Die Bakterienmenge des Dünndarmes und ihre Beeinflussung durch Antiseptica. Inaug.-Diss. 8°. 60 S. Bonn 1908.

Fejes: Bacterium coli commune als Krankheitserreger und als Saprophyt beim Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. S. 1606.
Felty and Keefer: Bacillus coli sepsis. A clinical study of twenty-eight cases of blood stream infection by the colon bacillus. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, p. 1430. 1924.
Ficker: Über die Keimdichte der normalen Schleimhaut des Intestinaltraktes. Arch. f. Hyg. Bd. 52, S. 179. 1905.
Finkelstein: Über säureliebende Bacillen im Säuglingsstuhl. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 26, S. 263. 1900.
Fischer, A.: Untersuchungen über die Darmflora beim gesunden Ochsen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 77, S. 6. 1916.
Fischer, Emil: Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine, zusammengestellt aus den Berliner chemischen Gesellschaften 1899—1906. Berlin 1906.
Fischer, M. H.: Infektionen der Mundhöhle und Allgemeinerkrankungen. Übersetzung. Dresden und Leipzig: Steinkopff.
Fischer, Hans und Schneller: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. III. Die exogene Porphyrinbildung und Ausscheidung. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, S. 302. 1923.
Fischler: Zur Frage der Urobilinentstehung. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. S. 869.
Flatzek: Über ein bewegliches, dem Milchsäurestreptokokkus (Strept. acidi lacti) nahestehendes Bakterium. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 82, S. 234. 1918.
Fleckseder: Pylorusinsufficienz und Koliflora im Magen bei Achylia gastrica. Wien. klin. Wochenschr. 1910. S. 730.
Fleming and Allison: Observations on a bacteriolytic substance („Lysozyme") found in secretions and tissues. Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 3, p. 252. 1922.
Foa et Bonomme: Sur les maladies causées par les organismes du genre Proteus. Ref. Baumgartens Jahresber. Bd. 3, S. 303. 1887.
Freeman and Miller: A note on a simple method for obtaining uncontaminated samples of intestinal contents from various levels with a duodenal tube. Journ. of bacteriol. Vol. 9, p. 301. 1924.
Frerichs: In Wagners Handwörterbuch der Physiologie. Bd. 3, S. 869. 1846.
Frey: Zit. bei Woodward.
Friedberger: Die Anaphylaxie. Berlin und Wien 1917.
Friedenwald and Leitz: Experiments relating to the bacterial content of the feces, with some researchs on the value of certain intestinal antiseptics. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 138, Nr. 5. 1909.
— and Sindler: Fractional analysis of the Duodenal contents in normal individuals. Journ. of the Americ. med. assoc. 1921. p. 1469.
Fuhrmann: Vorlesungen über Bakterienenzyme. Jena: Fischer 1907.
Galland: The Schellberg treatment for chronic colonic infections. New York med. journ. a. med. record 1921. p. 106.
Ganter und v. d. Reis: Zur Klinik der Darmkrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 236.
— — Die bactericide Funktion des Dünndarms. Untersuchungen mit der Darmpatronenmethode. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 348. 1921.
Ganter: Über die Gewinnung von Dünndarminhalt beim Menschen. Münch. med. Wochenschrift 1922. S. 347.
— Experimentelle Untersuchungen über die Peristaltik des menschlichen Dünndarms. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 101. 1923.
Garnier et Simon: Septicémie à microbes anaérobes. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1907.
de Gasperi: Flore intestinale des rats blancs au régime ordinaire et au régime carné. Zentralblatt f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 57, S. 519. 1911.
Gautier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 72, p. 965. 1912.
Geiße: Behandlung infektiöser Darmerkrankungen mit „Mutaflor". Therapie d. Gegenw. 1919. S. 90.
Gerard: Chemical studies on intestinal intoxication. I. The presence and significance of histamine in an obstructed bowel. Journ. of biol. chem. Vol. 52, p. 111. 1922.

Gerhardt, D.: Die Entstehung und Behandlung der sekundären Anämie. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 109.
Geßner: Über die Bakterien im Duodenum des Menschen. Arch. f. Hyg. Bd. 9, S. 128. 1889.
Ghon und Sachs: Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. III. Zur Ätiologie der Peritonitis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 38, S. 1. 1905.
de Giaxa: De la quantité des bactéries dans le contenu du tube gastro-entérique de quelques animaux. Arch. ital. de biol. Tom. 9, p. 228. 1889.
Gilbert et Dominici: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. de Paris 1894. p. 119.
— et Herscher: Sur la formation de la stercobiline dans l'intestin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Ref. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 14, S. 565. 1908.
Gildemeister und Baerthlein: Über eine besondere bei Menschen und Tieren vorkommende Bakteriengruppe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 67, S, 401. 1913.
— — Bakteriologische Untersuchungen bei darmkranken Säuglingen. Dtsch. med. Wochenschrift 1913. S. 982.
Glaeßner und Kreuzfuchs: Über den Pylorospasmus. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 582.
Goiffon et Nepveux: Appréciation colorimétrique des phénols urinaires. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 89, p. 1213. 1923.
Goldman: Studies in intestinal bacteriology I. Journ. of infect. dis. Vol. 34, p. 459. 1924.
— Studies in intestinal bacteriology. II. The effect of special feeding on intestinal flora. Ibidem Vol. 34, p. 502. 1924.
— Studies in intestinal bacteriology. III. A study on nonhemolytic streptococci from human intestinal tract. Ibidem Vol. 34, p. 509. 1924.
Gomperts and Vorhaus: Observation on B. acidophilus. Its bacteriological characteristies and possible therapeutic significance. Ann. of clin. med. Vol. 1, p. 33. 1922.
— — Bacteriologic and clinical experience with Bacillus acidophilus. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 90. 1923.
Gorke: Über die Bakteriologie des Duodenalsaftes. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 35, S. 279. 1922.
Gorini: Weitere Studien über die Biologie der Milchsäurebakterien. Forsch. 1921. S. 18.
Grafe und Röhmer: Über das Vorkommen hämolytisch wirkender Stoffe im Ätherextract der Faeces bei ulcerativen Prozessen des Darms. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96, S. 397. 1909.
Graßmann: Beiträge zur Pankreasdiagnostik. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 23, S. 477. 1917.
Grawitz, E.: Zur Frage der enterogenen Entstehung schwerer Anämien. Berlin. klin. Wochenschr. 1901. S. 641.
Grigorjeff und Ukke: Malignes Ödem innerer Organe beim Menschen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 25, S. 253. 1899.
Groß, O.: Nach mündlicher Mitteilung. Zit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 348. 1921.
Guggenheim: Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924.
— und Löffler: Das Schicksal proteinogener Amine im Tierkörper. Biochem. Zeitschr. Bd. 72, S. 325. 1916.
Gundermann: Beitrag zur Bakteriologie und Pathologie der chirurgischen Erkrankungen der Gallenwege. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 37, S. 243. 1924.
Günther: In Lubarsch-Ostertag: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. des Menschen u. d. Tiere. Bd. 20. 1921.
Hahn, Moro und Klocman: Experimentelle Untersuchungen zur endogenen Infektion des Dünndarms. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 84, S. 10. 1916.
— und Geret: Zit. bei E. Buchner und Hahn: Die Zymasegärung. 1903.
Hajos: Über den Einfluß des Magensaftes auf die Bakterien der Typhus-, Koli-, Dysenteriegruppe. Wien. Arch. f. klin. Med. Bd. 3, S. 453. 1922.

Hall: Differentiation and identification of the sporulating anaerobes. Journ. of infect. dis. Vol. 30, p. 445. 1922.
Hamm: Ist der Bacillus faecalis alcaligenes für den Menschen pathogen? Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 239.
Hammerl: Ein Beitrag zur Züchtung der Anaeroben. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 30, S. 658. 1901. Siehe auch Zeitschr. f. Biol. Bd. 35, S. 376. 1897.
Hammersten: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 9. Aufl. München und Wiesbaden 1922.
Hanke and Kössler: Zit. nach Schiff und Kochmann: S. 203. Journ. of biol. chem. Vol. 50, Nr. 1. 1922.
Hanssen: Untersuchungen am Hund über den Einfluß infizierter Milch auf das Bakterienwachstum im Verdauungstraktus, speziell im Magen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 62, S. 89. 1912.
Harden and Zilver: The synthesis of vitamine B by yeasts (Prelim. note). Biochem. journ. Vol. 15, p. 438. 1921.
Harowitz-Wlassowa: Zur Biochemie der Bakterien. Mikrobiol. Ges. zu St. Petersburg. Sitzung vom 17./30. IV. 1909. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref., Bd. 44, S. 9. 1909.
Harrington: Case of endocarditis in typhoid fever. Glasgow med. journ. 1905.
Harries: The influence of intestinal bacteria upon the thyroid gland. Brit. med. journ. 1923. p. 553.
Hausmann: Über parasitäre Vibrionen. Inaug.-Diss. Berlin 1870.
Hecht und Mantz: Über die klinische Brauchbarkeit der Duodenalsonde bei Erkrankungen der Gallenwege. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 418.
Heim: Lehrbuch der Bakteriologie. 7. Aufl. Stuttgart 1922.
– Milchsäure- und andere Streptokokken. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 101, S. 104. 1924.
Heinemann: The variability of two strains of Streptococcus lacticus. Journ. of infect. dis. Vol. 16, p. 221. 1915.
Henneberg: Untersuchungen über die Darmflora des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der jodophilen Bakterien im Menschen- und Tierdarm, sowie im Kompostdünger. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 55, S. 242. 1922.
– Zur Kenntnis der Milchsäurebakterien der Brennereimaische, der Milch und des Bieres (Bacillus Delbrücki Leichm., Bacillus Delbrücki var. a. n. sp. Pedicoccus lactis acidi Lindner. — Bacillus lactis acidi Leichm. — Saccharobacillus pastorianus v. Laer. Saccharobac. pastorianus var. a. n. sp. Saccharobacillus pastorianus var. berolinensis n. sp. Bac. Lindneri n. sp.). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Orig., Bd. 8, S. 184. 1902; Bd. 11, S. 154. 1904.
Henschen und Reenstierna: Zur Pathogenese der sog. Weilschen Krankheit. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 14, S. 185. 1916.
Hepburn and Eberhard: Buffer solutions in intestinal diseases. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 166, p. 244. 1923.
Herter: The common bacterial infections of the digestive tract and the intoxication arising therefrom. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 48, Nr. 12. 1907.
– Intestinaler Infantilismus. Übersetzung. Wien und Leipzig: Deuticke 1909.
– and Kendall: Zit. nach Goldman. Journ. of biol. chem. Vol. 5, p. 293. 1908.
– and Wakeman: Journ. of exp. med. Vol. 4, p. 307. 1899.
Heß, A. F.: Über das Aufwärtswandern der Bakterien im Verdauungskanal. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 52, S. 190. 1909.
– L. und R. Müller: Anämie durch enterogene Eiweißabbauprodukte. Wien. klin. Wochenschr. 1920. S. 293.
Hesse: Ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Darmbakterien, mit besonderer Berücksichtigung der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 58, S. 441. 1908.
le Heux: Cholin als Hormon der Darmbewegung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 173, S. 8. 1918; Bd. 179, S. 177. 1920.

Heyde: Über Infektionen mit anaeroben Bakterien. Ein Beitrag zur Kenntnis anaerober Staphylokokken und des Bacillus funduliformis. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 68, S. 642. 1910.
v. Hibler: Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben. Jena 1908.
Hilgers: Die Streptokokken der Zahnkaries. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. Bd. 39, S. 357. 1921.
Hirsch, P.: Die Einwirkung von Mikroorganismen auf die Eiweißkörper. Berlin: Borntraeger 1918.
— und Rüppel: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der progressiven Anämie als Folge von Schwangerschaft. Nebst Bemerkungen zur vergleichenden Pathologie und Klinik der Biermer-Ehrlich-Anämie überhaupt. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 98, S. 106. 1923.
Hirschberg und Liefmann: Zur Bakteriologie des Magens. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. S. 1407.
Hirschbruch und Ziemann: Das Bacterium lactis aerogenes als Erreger einer tödlichen Septikämie. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 70, S. 281. 1913.
Höber: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 5. Aufl. Leipzig 1924.
Hoefert: Über Bakterienbefunde im Duodenalsaft von Gesunden und Kranken. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92, S. 221. 1921.
v. Hoeßlin, H.: Über das Auftreten von Bacterium coli commune im Magen. Verhandl. d. 29. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1912. S. 422.
Hohenadel: Morphologische und biologische Studien über Bacterium lactis commune. Arch. f. Hyg. Bd. 85, S. 237. 1916.
Holzman: Long Island med. journ. Vol. 7, p. 376. 1913.
van Hoogenhuyze und de Kleyn: Über einige klinisch-bakteriologisch seltene Befunde. III. Ein Fall einer im Anschluß an chronische Mittelohrentzündung mit Sinusthrombose aufgetretenen Septikämie, verursacht durch den Bacillus coli communis. Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. Bd. 101, S. 178. 1918.
Howe: A biometric investigation of certain non-spore-forming intestinal bacilli. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref., Bd. 51, S. 678. 1912.
Huber: Beiträge zur Bakteriologie des normalen Pferdedarms mit besonderer Berücksichtigung der Bakterien der Koli-Typhus-Gruppe. Inaug.-Diss. Leipzig 1910.
Hudélo et Déhérain: Septicémie febr. à forme de fièvre intermittente (entérococcie). Gaz. des hôp. civ. et milit. 22. III. 1904.
Hudson and Parr: Relation of reaction of intestinal contents to diet and flora. Journ. of infect. dis. Vol. 34, p. 261. 1924.
Hueppe: In Lafars Handbuch der technischen Mykologie. Bd. 2.
Hüssy: Sechs Puerperalfieberfälle mit interessantem bakteriologischem Befund. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 36, S. 358. 1912.
Hulet et Rosenthal: Entérococcie généralisée. Presse méd. 6. XI. 1911.
Hull and Rettger: Zit. nach Cannon. Journ. of bacteriol. Vol. 2, p. 47. 1917.
Hunter: Further observations on pernic. anaemia. Lancet 27. I. 1900.
Hurst: L'anachlorhydrie et ses rapports avec l'anémie pernicieuse et d'autres maladies. Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. Tom. 13, p. 747. 1923.
Imgano: Bacillus parons liquefaciens anaérobie. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Ref., Bd. 43, S. 663. 1909.
Isaac-Krieger: Welchen Wert hat zur Zeit die Untersuchung des Duodenalsaftes für die Diagnose der Darmkrankheiten? (Zugleich ein Beitrag zur Frage der funktionellen Pankreasachylie.) Med. Klinik 1922. S. 431.
Iwanoff: Über die Bildung der phosphororganischen Verbindung und ihre Rolle bei der Zymasegärung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 24, S. 1. 1909.
Iwao: Beiträge zur Kenntnis der intestinalen Autointoxikation. I. Mitteilung. Über den Einfluß von p-Oxyphenyläthylamin auf das Meerschweinchenblut. Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 436 1914.

Jacob: Über Allgemeininfektion durch Bacterium coli commune. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 303. 1909.
– Klinische Beiträge zur Kenntnis der Staphylokokkensepsis. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 403.
Jacobson: Contribution à l'étude de la flore normale des selles de nourrisson. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref., Bd. 43, S. 213. 1909.
Jacoby, M.: Über die Bedeutung der intracellulären Fermente für die Physiologie und Pathologie. Ergebn. d. Physiol. Bd. 1, S. 213. 1902.
Jaeger: Der fieberhafte Ikterus einer Proteusinfektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1895. S. 667.
Jakowski: Contributions à l'étude des processus chimiques dans les intestins de l'homme. Arch. des sciences biologiques Tom. 1, p. 539. 1892.
Jehle: Über die Streptokokkenenteritis und ihre Komplikationen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 65, S. 40. 1907.
Joannovics und Pick: Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 7, S. 185. 1910.
Jochmann: Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin: Julius Springer 1914.
Jötten: Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Vaginalbacillus Doederleins und dem Bac. acidophilus des Säuglings. Arch. f. Hyg. Bd. 91, S. 143. 1922.
Johnston: Zit. bei Escherich: S. 10.
Jundell: Über das Vorkommen von Mikroorganismen im Dünndarm des Menschen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 73, S. 965. 1904.
Jungano: Bacillus parvus liquefaciens anaerobie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 65, Nr. 36. 1908.
Kämmerer: Bakterien und Blutfarbstoff. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 88, S. 247. 1920.
– Über Porphyrinbildung durch Darmbakterien. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1153.
– und Miller: Über die Umwandlung der Gallenfarbstoffe durch fäulniserregende Darmbakterien. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 1.
– – Zur enterogenen Urobilinbildung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 318. 1923.
Kahn, H.: Zur Duodenalsondierung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 692 u. 1317.
Kahn, M. Ch.: Anaerobic spore-bearing bacteria of the human intestine in health and in certain diseases. Journ. of infect. dis. Vol. 35, p. 423. 1924.
Kalischer: Zur Biologie der peptonisierenden Milchbakterien. Arch. f. Hyg. Bd. 37, S. 30. 1900.
Karlbaum: Über Psychose bei Darmkrankheiten. Vortrag Med.-Naturw. Gesellschaft Jena 22. II. 1914. Ref. Korresp.-Blätter d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen 1917. Nr. 3/4.
Kaspar und Kern: Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. IX. Weitere Beiträge zur Ätiologie der pyämischen Prozesse. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 55, S. 97. 1910.
Kast, Short and Croll: The influence of diet and of B. acidophilus ingestion on intestinal putrefaction. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, p. 45. 1922.
Katsch: Diagnose der leichten Pankreatitis. Klin. Wochenschr. 1925. S. 289.
– und v. Friedrich: Bauchspeichelfluß auf Ätherreiz. Ein Verfahren. Zugleich ein Beitrag über Pankreasfunktion bei gastrischer Achylie. Klin. Wochenschr. 1922. S. 112.
Kaufmann und Schlesinger: Zit. nach Heim: S. 540 und Lehmann-Neumann: S. 305.
Kaunitz und Trawinski: Über den Befund von Bacillus suipestifer im Blute eines kranken Menschen. Wien. klin. Wochenschr. 1917. S. 1098.
Kendall: Some observations on the study of the intestinal bacteria. Journ. of biol. chem. 1909. p. 499.
– Observation on aciduric (acidophilic) bacteria. Journ. of med. research Vol. 47, p. 394. 1910.
– The biology and biochemistry of bacteria and their relation to therapeutics. Journ. of med. research Vol. 24, p. 411. 1911.

Kendall: The bacteria of the intestinal tract of man. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref., Bd. 63, S. 560. 1915.
v. Kern: Beiträge zur Wirkung des Yoghurtbacillus auf den Bacillus coli. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67, S. 211. 1909.
Khouvine: Digestion de la cellulose par la flore intestinale de l'homme. B. cellulosae dissolvens, n. sp. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 37, p. 711. 1923.
Khouvine-Delaunay: Un anaérobie de l'intestin humain digérant la cellulose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 922. 1922.
Királyfi: Bakteriologische und chemische Untersuchung der Galle in vivo; diagnostisches Verfahren in der Frühdiagnose des Typhus abdominalis. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. S. 1985.
Kisch: Die Verwertbarkeit verschiedener chemischer Verbindungen als Stickstoffnahrung für einige pathogene Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 82, S. 28. 1919.
Klebs: Pathologische Anatomie. Bd. 1, S. 291. 1869.
v. Klecki: Experimentelle Untersuchungen über den Durchtritt von Bakterien durch die intakte Darmschleimhaut. Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 37.
Klein, A.: Die physiologische Bakteriologie des Darmkanals. Arch. f. Hyg. Bd. 45, S. 117. 1902.
— Die bakterielle Beeinflussung der Darmflora. Therapeut. Halbmonatsschr. Bd. 24. 1920.
Klemperer, G.: Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 143.
Kleinschmidt: Zur Pathogenese und Behandlung der akuten Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Med. Klinik 1921. S. 429.
Kliewe: Zur Bakteriologie der entzündlichen Veränderungen der Gallenwege, insbesondere der Cholecystitis. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 96, S. 243. 1922.
Kling: Du rôle physiologue joué par le „Bacillus bifidus" dans le canal intestinal. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 28, p. 797. 1914.
Klotz: Über Yoghurt. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 29, S. 33. 1908.
Kocher und Tavel: Vorlesungen über chirurgische Infektionskrankheiten. I. Jena 1909.
Kohlbrugge: Die Autosterilisation des Dünndarms und die Bedeutung des Coecum. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 29. S. 571. 1901.
— Der Darm und seine Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 30, S. 10. 1901.
Kolle - Hetsch: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 4. Aufl. 1916.
Kopeloff: The bacterial content of the stomach as influenced by saliva. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 19, p. 110. 1921.
— Is Bacillus Acidophilus therapy a strictly bacteriological phenomenon? Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, p. 123. 1922.
— Bacteriologic studies of gastric fractions obtained by the Rehfuss method. Journ. of infect. dis. Vol. 30, p. 613. 1922.
— Clinical results obtained with bacillus acidophilus. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, p. 424. 1923.
— Is the action of Bacillus acidophilus a strictly bacteriologic phenomenon? Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 602. 1923.
— Clinical results obtained with Bacillus acidophilus. Arch. of internal med. Vol, 33. p. 47. 1924.
— and Beerman: Studies on the nature of bacillus acidophilus therapy. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, p. 425. 1923.
— — Studies on the nature of Bacillus acidophilus therapy. Arch. of internal med. Vol. 33, p. 55. 1924.
Kraft: Über die Behandlung der Dyspepsien bei Tuberkulose mit Yoghurt. Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 2446.
Kramár: Koli-Aszension bei Ernährungsstörungen. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig., Bd. 23, S. 373. 1922.

Kraus,, E. J. und Klaften: Zur Kenntnis farbstoffbildender Bakterien bei infektiösen Darmprozessen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 81, S. 174. 1918.

Krehl: Pathologische Physiologie.

Kruse: Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig 1910.

Kühl: Die Milchsäurelangstäbchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 74, S. 384. 1913.

Külbs: Über die hämolytische Wirkung von Stuhlfiltraten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55, S. 73. 1906.

Küster: Die Gewinnung und Züchtung keimfreier Säugetiere. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 1586.

– Die Gewinnung, Haltung und Aufzucht keimfreier Tiere für die Erforschung natürlicher Lebensvorgänge. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte Bd. 48, H. 1. 1914.

– und v. Holtum: Bedeutung der Duodenalsondierung für die Feststellung von Bacillenträgern und für Bewertung von Heilverfahren bei Bacillenträgern. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 6, S. 233. 1918.

Küthe: Über Bakterien im Kälberdarm. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 76, S. 409. 1915.

Kuisl: Beiträge zur Kenntnis der Bakterien im normalen Darmkanal. Ärztl. Intellig.-Blatt 1885. S. 434.

– Beiträge zur Kenntnis der Bakterien im normalen Darmtractus. Inaug.-Diss. München 1885.

Kulka: Studien zur Frage der fäkalen Ausscheidung darmfremder Bakterien. Arch. f. Hyg. Bd. 82, S. 337. 1914.

– Anaerobisch wachsende Darmbakterien und ihre Beziehungen zu den „ruhr“artigen Erkrankungen. Med. Klinik 1917. S. 1269.

Kuntze: Studien über fermentierte Milch. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 21, S. 737. 1908.

– Siehe Lehmann-Neumann: Teil II. 6. Aufl. 1920. S. 716.

Laignel-Lavastine et Baufle: Entérococcémie et hématome suppuré chez un typhique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 22. I. 1910.

– – Septicémie à tétragènes au declin d'une fièvre typhoide. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 67. p. 661. 1909.

Landsberger: Über den Bakteriengehalt des Darmkanals und behauptete Bactericidie der Darmsäfte. Inaug.-Diss. Königsberg 1903.

Lane: Chronic intestinal stasis. Lancet Vol. 1, p. 1694. 1909.

– Die operative Behandlung der chronischen Obstipation. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. S. 599.

– The operative treatment of chronic constipation. London 1909 und Practitioner 1910. S. 684.

– The operative treatment of the intestinal stasis. London 1915.

– Klinische Vorlesung über die Schleifen, welche sich in unserem Magendarmkanal bei chronischer Darmstase entwickeln. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. S. 741.

Langer, H.: Der antagonistische Index der Kolibacillen. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 1317.

Latzel: Die Mikroorganismen des Magendarmtractus vom Standpunkt ihres klinischen Interesses. Med. Klinik 1918. S. 133, 146, 190.

– Über einige bakteriologische Befunde bei Magendarmerkrankungen. Med. Klinik 1909. S. 103.

– Wachstumsfähigkeit von Boas-Kaufmannschen Bacillen im Mageninhalt. Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 1589.

Lauter: Über das Vorkommen des Bacillus bifidus bei Neugeborenen. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 86, S. 579. 1921.

Leeuwenhoek: Opera omnia sive Arcana naturae detecta ope exactissimorum microscopiorum. Tom. 1. 1719.

Lehmann-Neumann: Atlas und Grundriß der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik. 6. Aufl. München 1920.

Lembke: Berichtigung zu meiner Arbeit: „Beitrag zur Bakterienflora des Darms“ in Band 26. Arch. f. Hyg. Bd. 27, S. 392. 1896.
— Beitrag zur Bakterienflora des Darms. Arch. f. Hyg. Bd. 26, S. 325. 1896.
— Weiterer Beitrag zur Bakterienflora des Darms. Arch. f. Hyg. Bd. 29, S. 304. 1897.
Lenhartz: Die septischen Erkrankungen. In Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. Bd. 3, S. 2. 1903.
Lenz: Der retrograde Transport im Dickdarm des Menschen, sein Wesen, seine physiologische und klinische Bedeutung. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 25, S. 54 u. 128. 1919.
Léon-Meunier: De la dyspepsie duodénale. Presse méd. 1923. Nr. 89. S. 927.
Lepehne: Zur Frage der intestinalen Genese der perniziösen Anämie. Med. Klinik 1925. S. 205.
Leroux et Lorrain: Fièvre typhoide et diplococcie. Ann. de méd. Sept. 1903.
Leschke: Sepsis. Im Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh. von Kraus-Brugsch, Bd. 2, 2. Teil, S. 1055. 1919.
Leubuscher: Einfluß von Verdauungssekreten auf Bakterien. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 17, S. 472. 1890.
Leva: Zur Beurteilung der Wirkung der Lactobacilline und der Yoghurtmilch. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. S. 922.
Leyden: Über periodisches Erbrechen (gastrische Krisen) nebst Bemerkungen über nervöse Magenaffektionen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 4, S. 605. 1882.
Libman: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 24, Nr. 274. 1913.
Lieb: Histamin in the diagnosis and treatment of intestinal, intoxications. New York state journ. of med. Vol. 24, S. 57. 1924.
Liebermeister: Über die Bedeutung des Bacterium coli für die menschliche Pathologie mit besonderer Berücksichtigung der Infektion der Harnwege und der septischen Erkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59, S. 473. 1906.
Lichtwitz: Über die Behandlung der perniziösen Anämie mit absorbierenden Stoffen. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 1360.
Lindemann: Das Schicksal der Bakterien im Dünndarm. Inaug.-Diss. Bonn 1909.
Lindemann, A.: Zur Bakteriologie des Magens und des Darms. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstör. Bd. 1, H. 4. 1910.
Lissauer: Über den Bakteriengehalt menschlicher und tierischer Faeces. Arch. f. Hyg. Bd. 58, S. 136. 1907.
Loeb, O.: Über experimentelle Arterienveränderungen beim Kaninchen durch aliphatische Aldehyde. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 114. 1912.
— Über experimentelle Arterienveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung der Milchsäure auf Grund eigener Versuche. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 1819.
Loeber: Über morphologische Untersuchungen des Duodenalsaftes. Münch. med. Wochenschrift 1923. S. 666.
Löhnis: Handbuch der landwirtschaftlichen Bakteriologie. Berlin: Borntraeger 1910.
— Vorlesungen über landwirtschaftliche Bakteriologie. Berlin: Borntraeger 1913.
Löhr, W.: Bakteriologische Gesichtspunkte bei der Magenchirurgie. Arch. f. klin. Chirurg. Kongreßbericht. Bd. 133, S. 569. 1924.
— Klinischer und experimenteller Beitrag zur Frage der Perforationsperitonitis des Magen- und Duodenalgeschwürs und seiner Folgezustände. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 187, S. 289. 1924.
Loewy: Darmgase. In Abderhalden: Handb. d. biol. Arbeitsmethod. 2. Aufl., Abt. 4, Teil 6, S. 397.
van Loghem: Varietäten des Typhusbacillus und variierende Typhusstämme. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 57, S. 385. 1911.
Lohrisch: Der Vorgang der Cellulosen- und Hemicellulosenverdauung beim Menschen und der Nährwert dieser Substanzen für den menschlichen Organismus. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 5, S. 478. 1909.
Loiseleur: Les infections sanguines. These de Paris 1906.
Long and Fenger: Zit. nach Okada and Arai. Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 39, p. 1278. 1917.

Longet: Traite de physiologie 1861. 2. Aufl.
Lorey: Über einen unter dem klinischen Bilde des Typhus abdominalis verlaufenden Krankheitsfall, hervorgerufen durch ein anscheinend der Gruppe der Bakterien der Septicaemia haemorrhagica angehörendes Stäbchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 68, S. 49. 1911.
Lüdke und Fejes: Untersuchungen über die Genese der kryptogenetischen perniziösen Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 433. 1913.
Lumière: Sur la possibilité de réaliser la desinfection intestinale. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 176, p. 540. 1923.
– Contribution à l'étude de la fermentation lactique et des propriétés des microbes. Ann. d. l'inst. Pasteur. Tome 37, p. 967, 988 u. 997. 1923.
Macfadyen: The behaviour of Bacteria in the digestive tract. Journ. of anat. and physiol. Vol. 21, Part. II. 1887.
– Zit. nach Rolly und Liebermeister.
– Nencki und Sieber: Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28, S. 325. 1890.
Magnus-Alsleben: Über die Giftigkeit des normalen Darminhalts. Hofmeisters Beitr. Bd. 6, S. 503. 1904.
Marfan und Bernard: Zit. nach Goldman I. Presse méd. Vol. 7, p. 217. 1899.
Matzuschita: Untersuchungen über die Mikroorganismen des menschlichen Kotes. Inaug.-Diss. Halle 1902.
Meakins and Harrington: The relation of histamine to intestinal intoxication. I. The presence of histamine in the human intestine. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 18, p. 455. 1922.
– – The relation of histamine to intestinal intoxication. II. The absorption of histamine from the intestine. Ibidem Vol. 20, p. 45. 1922.
Medowikow: Zur Frage von der Bedeutung der Bakterien im Intestinaltractus. Infektion und Sterilisation desselben. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 54, S. 307. 1910.
Mellanby and Twort: On the presence of β-Imidazoaethylamin in the intestinal wall; with a method of isolating a bacillus from the alimentary canal which converts histidine into this substance. Journ. of physiol. Vol. 45, p. 53. 1912.
Meltzer: Über den Micrococcus tetragenus bei Septikämien und Mischinfektionen. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 743.
Mereshkowsky: Zur Frage über die Rolle der Mikroorganismen im Darmkanal. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 39, S. 380, 584, 696. 1905.
– Zur Frage über die Rolle der Mikroorganismen im Darmkanal. Acidophile Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 40, S. 118. 1906.
Metschnikoff: Optimistische Weltanschauung. München 1908.
– Studien über die Natur des Menschen. 2. Aufl. Leipzig: Veit 1909.
– Études sur la flore intestinale. Putréfaction intestinale. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 22, p. 929. 1908.
– Études sur la flore intestinale. Poisons intestinaux et scléroses. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 24, p. 755. 1910.
– Études sur la flore intestinale. (Troisième mémoire). Toxicité des sulfoconjugues de la série aromatique. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 27, p. 893. 1913.
Metschnikoff, E.: Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena 1902.
– et Vollmann: Sur quelques essais de desintoxication intestinale. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 26, p. 825. 1912.
Metschnikoff, Mme. O.: Note sur l'influence des microbes. Dans le développement des têtards. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 15, p. 631. 1901.
Meulengracht: Darmstrikturen und perniziöse Anämie. Darmresektion. Einige Bemerkungen über die Darmflora. Acta med. scandinav. Vol. 56, p. 432. 1922.
Meyer, Erich: Die perniziöse Anämie in den Jahreskurs. f. ärztl. Fortbild. 1910.
Meyer-Betz: Die Lehre vom Urobilin. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 12, S. 733. 1913.
Meyeringh: Zur Bakteriologie des Magens bei Carcinom und Ulcus unter Berücksichtigung der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde. Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurg. Bd. 38, S. 149. 1924.

Michaelis, L.: Praktikum der physikalischen Chemie. Berlin: Julius Springer 1922.
— und Marcora: Die Säureproduktivität des Bacterium coli. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 14, S. 170. 1912.
— und Makahara: Die fettspaltenden Fermente der Bakterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 36, S. 449. 1923.
Miller: Über Gärungsvorgänge im Verdauungstractus und die dabei beteiligten Spaltpilze. Dtsch. med. Wochenschr. 1883. S. 843.
Mizell: Bacillus acidophilus: Results of feeding milk culture. Southern med. journ. Vol. 16, p. 835. 1923.
Moorhead: The bacterium coli commune as a cause of septicemia. Practitioner 1905.
Morawitz: Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 145.
— Über Vorgänge der Selbstvergiftung und -entgiftung im Organismus. Öffentliche Antrittsrede. Freiburg und Leipzig 1913.
— Blut- und Blutkrankheiten im Handbuch der inneren Medizin v. Mohr - Staehelin. Bd. 4.
— Verlauf und Behandlung der perniziösen (Biermerschen) Anämie. Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 637.
— Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924. S. 157.
Moro: Bedeutung der endogenen Infektion des Dünndarms für das Zustandekommen der Dyspepsie. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 1134.
— „Darmflora". Handb. von Pfaundler - Schloßmann Bd. 3, S. 305.
— Über Darmbakterienforschung. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, S. 56. 1921.
— Über den Bacillus acidophilus u. spec. Ein Beitrag zur Kenntnis der normalen Darmbakterien des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52, S. 38. 1900.
— Über die nach Gram färbbaren Bacillen des Säuglingsstuhles. Wien. klin. Wochenschr. 1900. S. 114.
— Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbakterien des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61, S. 870. 1905.
— Natürliche Schutzkräfte des Säuglingsdarms. Betrachtungen über frühere Forschungsergebnisse und neue Versuche. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 93, S. 340. 1906.
— Natürliche Darmdesinfektion. Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 2001.
— Die Bedeutung der physiologischen Darmflora. Verhandl. d. 22. Vers. d. Ges. f. Kinderheilkunde in der Abt. f. Kinderheilk. d. 77. Vers. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. Meran 1905.
— Endogene Infektion und Desinfektion des Säuglingsdarms. II.ième Congrès international des Gouttes de Lait Bruxelles 1907, 2ième section 4b—A.
— Die Bedeutung der endogenen Infektion des Dünndarms für das Zustandekommen der Dyspepsie. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 1134.
— und Murath: Über die bakteriellen Hemmungsstoffe des Säuglingsstuhles. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 13.
Moses und Warschauer: Untersuchungen zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Klin. Wochenschr. 1923. S. 581.
Musser: Philadelphia Gen. Hosp. Rep. Vol. 10, p. 125. 1916.
Mutch: Studies on the bacteriology of the alimentary tract. New York med. journ. a. med. record Vol. 113, p. 713. 1921.
Mutch, M.: The formation of β-Imidazolethylamine in the ileum of certaine constipated subjects. With a note on the urine in constipation. Quart. journ. of med. Vol. 7, p. 427. 1914.
Müller, Friedrich: Über die Bedeutung der Selbstverdauung bei einigen krankhaften Zuständen. Verhandl. d. 20. Kongr. f. inn. Med. 1902. S. 192.
— Untersuchungen an zwei hungernden Menschen (von Lehmann, Müller, Munk, Senator und Zuntz). Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 131, S. 1. 1893. Suppl.
— Untersuchungen über Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12, S. 45. 1887.
Müller, Fritz: Beiträge zur bakteriellen Gärung. Biochem. Zeitschr. Bd. 131, S. 485. 1922.
— Über die Bedeutung von Zucker und Eiweiß für die bakterielle Gärung. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 34, S. 158. 1922.

Myers and Mac Clendon: Note on the hydrogen-ion concentration of the human duodenum. Journ. of biol. chem. Vol. 41, p. 187. 1920.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1919.
Naujoks: Das Vorkommen des Bacillus acidophilus bei Schwangeren und Gebärenden und sein zeitlicher und örtlicher Übergang auf den Neugeborenen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 86, S. 582. 1921.
Naunyn: Über reine Cholangien. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 29.
– Über Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31, S. 593. 1919.
Nawiasky: Über die Umsetzung von Aminosäuren durch Bac. proteus vulgaris. Ein Beitrag zum Stickstoffstoffwechsel der Bakterien. Arch. f. Hyg. Bd. 66, S. 209. 1908.
MacNeal, Ward, Latzer and Kerr: The fecal bacteria of healthy men. Quantitative culture experiments. Journ. of infect. dis. Vol. 6, p. 571. 1909.
– and Chace: Contribution to the bacteriology of the duodenum. Arch. of internal med. Vol. 12, p. 179. 1913.
Nencki: Zersetzung der Gelatine. Bern 1876.
– Über die Spaltung der Säureester der Fettreihe und der aromatischen Verbindungen im Organismus durch das Pankreas. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 367. 1886.
– Bemerkungen zu einer Bemerkung Pasteurs. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 385. 1886.
Neustadtl: Über Colibazillosen. Militärarzt 1918. S. 118.
– und Steiner: Über gehäuft auftretende Colibazillosen mit paratyphusähnlichem Krankheitsverlauf. Wien. klin. Wochenschr. 1918. S. 415.
Nißle: Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. S. 1181.
– Weiteres über die Mutaflorbehandlung unter besonderer Berücksichtigung der chronischen Ruhr. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 678.
Noguchi: Pleomorphism and pleobiosis of Bacillus bifidus communis. Journ. of exp. med. Vol. 12, p. 182. 1910.
von Noorden, K.: Über ernsthafte Folgezustände der chronisch-spastischen Obstipation. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 76, S. 417. 1912.
von Noorden, C.: Über enterogene Intoxikationen, besonders über enterotoxische Polyneuritis. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. S. 51.
– Zuckerkrankheit. 7. Aufl. Berlin 1919. S. 171.
von Noorden-Dapper: Handb. d. Pathol. d. Stoffw. Bd. 2, S. 246. Berlin 1907.
– und Salomon: Allgemeine Diätetik. Berlin: Julius Springer 1920.
Norman and Eggston: Pyogenie infections of the digestive tract and their biological treatment. New York med. journ. a. med. record Vol. 115, p. 449. 1922.
Nothnagel: Niedere Organismen in den menschlichen Darmentleerungen. Beitr. z. Physiol. u. Pathol. d. Darmkanals. S. 117. Berlin: August Hirschwald 1884.
Nutall und Thierfelder: Tierisches Leben ohne Bakterien im Verdauungskanal. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 21, S. 109. 1896.
Oehler: Über Yoghurtkontrolle. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 30, S. 149. 1911.
Okada and Arai: The hydrogen-ion concentration of the intestinal contents. Journ. of biol. chem. Vol. 51, p. 135. 1922.
Oppenheim: Handbuch der Biochemie. 1. Aufl. Jena: Fischer 1910.
Ortner: Bemerkungen zur Arbeit Severins. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 26, S. 195. 1913.
Otten: Beitrag zur Pathogenese des Streptococcus mucosus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 86, S. 434. 1906.
Oettinger: Un cas de maladie pyocyémique chez l'homme. Sem. méd. 1890. p. 385.
Pacini, Russell and Wright: The presence of a growth-producing substance in cultures of typhoid bacilli. Journ. of biol. chem. Vol. 34, p. 43. 1918.
Panton and Tidy: Lancet 1912. p. 1500.

Papendieck: Über das Porphyrin der menschlichen Faeces. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 128, S. 109. 1923.
Pasch: Beziehung des Scheidensekrets zur Vaginalflora bei Menschen und Tieren. Arch. f. Hyg. Bd. 91, S. 158. 1922.
Passini: Über anaerobisch wachsende Darmbakterien. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 73, S. 284. 1911.
— Über den Abbau der Gallenfarbstoffe durch streng anaerobisch wachsende fäulniserregende Darmbakterien. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 10.
— und Czaczkes: Über Urobilinbildung durch Reinkulturen anaerober Darmbakterien. Wien. klin. Wochenschr. 1923. S. 657.
Pauchet: Maladie de A. Lane ou stase intestinale chronique. Arch. méd. belges 1921. p. 801.
Pawlow: Das Experiment als zeitgemäße und einheitliche Methode medizinischer Forschung. Dargestellt am Beispiel der Verdauungslehre. (Ein Vortrag.) Wiesbaden: J. F. Bergmann 1900.
Pesch: Die Verwendbarkeit verschiedener Stickstoff- und Kohlenstoffquellen durch die Bakterien der Typhus-Koli-Gruppe. Ein neuer, das Wachstum von Bacterium coli hemmender Nährboden für Paratyphus B. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 86, S. 97. 1921.
Pfaundler: Eine neue Form der Serumreaktion auf Koli- und Proteusbacillosen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 23, S. 9. 1898.
— Über das Verhalten des Bacterium coli commune (Escherich) zu gewissen Stickstoffsubstanzen und zu Stärke. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 31, S. 113. 1902.
Mac Phedran and Fletscher: On the hemolytic properties of fatty acids and their relation to the causation of toxic hemolysis and pernicios anemie. Journ. of exp. med. Vol. 18, p. 527. 1913.
Mac Phersen and Losee: Bull. Lying. In Hospital New York Vol. 2, p. 100. 1917.
Pigeaud: Über Bakterienbefunde (besonders Streptokokken) in den Dejektionen magendarmkranker Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52, S. 425. 1900.
Pizzini: Il bacillo tetano nelle feci dell'uomo. Riv. d'Igiene e Sanita pubblica. Vol. 4, Nr. 5. 1898. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 24, S. 890. 1898.
Pope: Experimental and clinical observations on the simplification of the intestinal flora. New York med. journ. a. med. record Vol. 116, p. 654. 1922.
Popielski: Die H-Ionen und die sekretorische Tätigkeit des Pankreas. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 174, S. 152. 1919.
— β-Imidazoläthylamin und die Organextrakte. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 178, S. 339. 1920.
Popoff: Über die Einwirkung von eiweißverdauenden Fermenten auf die Nucleinstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18, S. 533. 1894.
Portier et Randoin: Création de vitamines dans l'intestin des lapins recevant une nourriture stérilisée à haute température. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 170, p. 478. 1920.
Posner und Lewin: Über Selbstinfektion vom Darm aus. Berlin. klin. Wochenschr. 1895. S. 133.
Prausnitz und van der Reis: Untersuchungen des menschlichen Dünndarminhaltes auf Bakteriophagen. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 304.
Prell: Zur Frage der biologischen Bekämpfung pathogener Darmbakterien durch apathogene. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 88, S. 507. 1919.
Přibram, H.: Über Autotoxikosen. Med. Klinik 1924. S. 1487.
Pringsheim und v. Merkatz: Fermentversuche an Celluloseabbauprodukten. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 105, S. 173. 1919.
Puppel: Über Streptokokken in der Milch und im Säuglingsstuhl. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 70, S. 479. 1912.
Purjesz: Nachweis der Typhusbacillen im Duodenalinhalt bei Anwendung der Einhornschen Sonde. Wien. klin. Wochenschr. 1916. S. 9.

Rach und v. Reuß: Zur Ätiologie der Cystitis im Säuglingsalter (Bac. bifidus communis und Parakolibacillus). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 50, S. 169. 1909.

Rahtjen: Zur Ätiologie der idiopathischen Anämie. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 86, S. 585. 1921.

Rasor: Über den Einfluß des Milchzuckers auf die Dünndarmperistaltik. Jahrb. f. Kinderheilkunde Bd. 96, S. 1.

Raubitschek: Zur Frage der fäkalen Ausscheidung darmfremder Bakterien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 209, S. 209. 1912.

Raue: Bakterien und Parasiten des Duodenums. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 143, S. 141. 1923.

van der Reis: Das Schicksal der Bakterien im Magen. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 28, S. 337. 1921.

– Zur Klinik der Darmkrankheiten. Ganter und van der Reis: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 236.

– Die künstliche Ansiedlung von Bakterien in Mund- und Rachenhöhle. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 325.

– Die Autosterilisation des Dünndarms. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1921. S. 475.

– Aussprache zum Vortrag Seyderhelm: Über die Ätiologie der perniziösen Anämie. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1921. S. 569.

– Untersuchungen über die Darmflora. Vortrag in der Berliner Mikrobiologischen Gesellschaft 21. III. 1921. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 1366.

– Die bactericide Funktion des Dünndarms. (Untersuchungen mit der Darmpatronenmethode.) Ganter und van der Reis: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 348. 1921.

– Ausbau der Darmpatronenmethode. 1. Erweiterung und Vereinfachung der Untersuchung des Dünndarms. Klin. Wochenschr. 1922. S. 570.

– Ausbau der Darmpatronenmethode. 2. Die Untersuchung des Dickdarms. Klin. Wochenschrift 1922. S. 887.

– Die Bakterienflora des Dünndarms und des Coecums bei Erwachsenen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Klin. Wochenschr. 1922. S. 950.

– Die Bakterienflora des menschlichen Darmkanals. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1565.

– Der Antagonismus zwischen Koli- und Diphtheriebacillen und der Versuch einer praktischen Nutzanwendung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 1. 1922.

– Über die Bakterienflora des Darms. I. Mitteilung. Die Dünndarmpatronenmethode ohne Elektromagnet. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 312.

– Über die Bakterienflora des Darms. II. Mitteilung. Die Flora des normalen Dünndarms. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 385. 1923.

– Über die Bakterienflora des Darms. III. Mitteilung. Die Flora des Dünndarms bei pathologischen Zuständen. Ibidem Bd. 35, S. 296. 1923.

– Über die Bakterienflora des Darms. IV. Mitteilung. Balantidium coli und pathologische Dünndarmbesiedlung. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 835.

– Über die Bakterienflora des Darms. V. Mitteilung. Die endogene Infektion des Dünndarms beim Erwachsenen. Klin. Wochenschr. 1924. S. 1065.

– Zusammenfassendes über die Darmpatronenmethode und ihre Ergebnisse. Vortrag in der Sitzung der Medizinischen Gesellschaft Greifswald v. 8. VII. 1923. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1479.

– Untersuchung des Dünndarminhaltes vermittels der Dünndarmpatronenmethode ohne Elektromagnet. In Abderhalden: Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. 2. Aufl.

– Über die Bakterienflora des Darms. VI. Mitteilung. Die Ernährungsphysiologie der obligaten Milchsäurekeime. Noch nicht erschienen.

– Über die Bakterienflora des Darms. VII. Mitteilung. Gosmann: Einleitung zur Untersuchung des bakteriellen Celluloseabbaus im menschlichen Darm. Erscheint in der Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.

– Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Dünndarms. Vortrag auf der Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 24. X. 1924.

– und Schembra: Länge und Lage des Verdauungsrohres beim Lebenden. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 94. 1924.

van der Reis und Schembra: Die aktuelle Reaktion im Dünndarm. Vortrag auf der Gründungstagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin 26. VII. 1924. Rostock. Zentralbl. f. inn. Med. 1924, Nr. 48.

Renshaw and Fairbrother: The etiology and treatment of diabetes: With special reference to the significance of a starchsplitting and acetoneforming organism found in the stools of diabetic patients. Brit. med. journ. 1922, p. 674.

Rettger: The influence of milk feeding on mortality and growth and on the character of the intestinal flora. Journ. of exp. med. Vol. 21, p. 365. 1915.

— Zit. nach Kruse: Journ. of med. research 1905.

— A comparative study of the intestinal flora of white rats kept on experimental and ordinary mixed diets. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 73, S. 362. 1914.

— and Cheplin: The transformation of the Intestinal Flora. Yale University Press. 1921.

— — Therapeutic application of bacillus acidophilus. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 19, p. 72. 1921.

— — Bacillus acidophilus and its therapeutic application. Arch. of internal med. Vol. 29, p. 357. 1922.

— and Horton: A comperative study of the intestinal flora of white rats kept on experimental and ordinary mixed diets. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 73, S. 362. 1914.

Retzlaff: Typhusbacillen im Duodenum und Mageninhalt bei Typhusrekonvaleszenten. Med. Klinik 1917. S. 182.

de Riso: Sulla biologia dell'enterococco. Folia med. 1920. Nr. 16.

Rodella, A.: Magencarcinom und Milchsäurebacillen (Boas-Opplerscher Bacillus, Bacillus gastrophilus und Bacterium gastrophilum Lehmann-Neumann, Bacillus acidophilus und Bacillus bifidus communis). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 47, S. 445. 1908.

— Über die sog. säureliebenden Bacillen im Säuglingsstuhl. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenkunde u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 29, S. 717. 1901.

— Über die Bedeutung und die systematische Stellung des Boas-Opplerschen Bacillus. Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 201.

— Über das häufige Vorkommen des Boas-Opplerschen Bacillus im Harne bei Bakteriurien und Cystitisfällen. Ibidem 1909. S. 1265.

— Über die Granulosereaktion im Stuhle und ihre klinische Bedeutung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 69, S. 167. 1913.

— Phenol, Phenoltherapie und Autointoxikation. Med. Klinik 1920. S. 96.

— Bericht über klinische und experimentelle Darmfäulnis. Agglutinationsversuche. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 25, S. 29. 1919.

Roger: Influence de la vile sur les fermentations microbiennes des hydrates de carbones. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Tom. 24, Nr. 4. 1912.

Rollston: Brit. med. journ. Vol. 2, p. 1186. 1911.

Rolly: Experimentelle Untersuchungen über das biologische Verhalten der Bakterien im Dickdarm. Dtsch. med. Wochenschr. 1906. S. 1733.

— Die Abtötung von Bakterien im Dünndarme. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref., Bd. 37, S. 546. 1906.

— und Liebermeister: Experimentelle Untersuchungen über die Ursachen der Abtötung von Bakterien im Dünndarm. Arch. f. klin. Med. Bd. 83, S. 413. 1905.

Roßbach: Über eine neue Heilwirkung des Naphthalin. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1884. S. 199.

Roque, Levy et Chevalier: Sur un cas de septicémie à entérocoque. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tom. 14, p. 342. 1912.

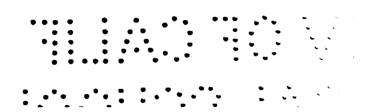
Rougentzoff: La flore intestinale des lapins nourris de carottes et des lapins soumis à l'inanition. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 28, p. 639. 1914.

Röhmann und Nagano: Über die Resorption und die fermentative Spaltung der Disaccharide im Dünndarm des ausgewachsenen Hundes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 95, S. 533. 1902.

Rubner: Verwertung aufgeschlossenen Strohes für die Ernährung des Menschen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1917. S. 74.

Rudinger: Befund von „langen“ Milchsäurebacillen im Harne bei einem Falle von Carcinoma ventriculi. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 25, S. 137. 1904.
Rühle: Über eine neue Züchtungsmethode des B. bifidus und acidophilus bei anaerobem Oberflächenwachstum. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 106, S. 21. 1924.
Sacquépée et Loiseleur: Infections sanguines au cours des érythèmes infectieux. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1906. p. 355.
Salkowski: Über Zuckerbildung und andere Fermentation in der Hefe. I. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 13, S. 506. 1889.
– Über Autodigestion der Organe. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 17, S. 77. 1890. Suppl.
Sandberg: Ein Beitrag zur Bakteriologie der milchsauren Gärung im Magen mit besonderer Berücksichtigung der „langen“ Bacillen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51, S. 80. 1904.
– Die Bakteriologie der milchsauren Gärung beim Magenkrebs und ihre klinische Bedeutung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32, S. 399. 1920.
– Über den Nachweis der langen Bacillen in den Faeces und deren klinische Bedeutung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 55, S. 1171. 1908.
de Sandro: Sere degli amilibatteri neidiversi tratti del tubo digerento. Pathologica 1913. Nr. 110, p. 319.
Schattenfroh: Die anaeroben Züchtungsverfahren. Kraus-Uhlenhuth: Handb. d. mikrobiol. Technik. Bd. 2, S. 943. Berlin 1923.
Schaumann: Die perniziöse Anämie im Licht der modernen Gifthypothese. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Leipzig 1900.
– Diskussion über sekundäre Anämien. Verhandl. d. 27. Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 136.
– Über Initialsymptome und Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wochenschrift 1912. S. 1228.
Scheer: Über die Beziehungen der Darmbakterien zur Wasserstoffionenkonzentration. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 33, S. 36. 1921.
– Zur Bakteriologie des Magens und Duodenums beim gesunden und kranken Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92, S. 328. 1920.
– Über die Ursachen der Acidität der Säuglingsfaeces. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, S. 253. 1921.
– Die Wasserstoffionenkonzentration und das Bacterium coli. 1. Mitteilung. Das Säurebildungsvermögen des Bacterium coli. Biochem. Zeitschr. Bd. 130, S. 535. 1922.
– 2. Mitteilung. Die bactericide Wirkung bestimmter H-Ionenkonzentrationen auf das Bacterium coli. Ibidem S. 545.
– Vereinfachte Technik zum Nachweis der endogenen Infektion des Duodenums. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 32, S. 240. 1922.
– Die endogene Infektion des Dünndarms beim Säugling. Klinisch-bakteriologische Untersuchungen. Würzburger Abhandl. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. Bd. 21, S. 121. 1924.
Scheunert und Schieblich: Studien über die Magendarmflora polyneuritischer Tauben und die Bildung antineuritischen Vitamins durch Darmbakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 88, S. 290. 1922.
– – Bildung von Vitamin B durch obligate Darmbakterien. Biochem. Zeitschr. Bd. 139, S. 57. 1923.
Schiff, E. und Kochmann: Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. I. Mitteilung. Chemische Leistungen der Kolibakterien. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, S. 181. 1922.
– und Caspari: Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. II. Chemische Leistungen der Kolibakterien. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 102, S. 53. 1923.
– Eliasberg und Mosse: Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. III. Mitteilung. Untersuchungen am Duodenalsaft. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 102, S. 277. 1923.
Schiller, J.: Sur les produits des microbes en association. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenkunde u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 73, S. 123. 1914.
Schittenhelm und Schröter: Über die Spaltung der Hefenucleinsäure durch Bakterien. I. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 39, S. 203. 1903.
– – II. Mitteilung. Ibidem Bd. 40, S. 62. 1903.

Schittenhelm und Schröter: III. Mitteilung. Ibidem Bd. 40, S. 70. 1903.
— — IV. Mitteilung. Ibidem Bd. 41, S. 284. 1904.
— und Ströbel: Über die Giftigkeit arteigener Eiweißabbauprodukte. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 11, S. 108. 1912.
Schloßmann: Die Darminfektion des Säuglingsalters. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1911. S. 125.
Schmidt, Alex.: Zur Kenntnis der Bakteriologie der Säuglingsfaeces. Wien. klin. Wochenschrift 1892. S. 643.
Schmitz, H.: Über Enterokokken. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Orig., Bd. 67, S. 51. 1913.
Scholl: Die Milch. Wiesbaden 1891. (Enthält Literatur bis 1891.)
Schottelius: Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. I. Arch. f. Hyg. Bd. 34, S. 210. 1899.
— Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. II. Arch. f. Hyg. Bd. 42, S. 48. 1902.
— Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. III. Ibidem Bd. 67, S. 177. 1908.
— Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. IV. Ibidem Bd. 79, S. 289. 1913.
Schottmüller: Beitrag zur Pathologie und Diagnose der Pylephlebitis. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 3, S. 277. 1914.
— Über den angeblichen Zusammenhang zwischen Infektionen der Zähne und Allgemeinerkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 181.
Schütz, R.: Bakteriologisch-experimenteller Beitrag zur Frage gastro-intestinaler Desinfektion. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 7, S. 553. 1900.
— Kritischer und experimenteller Beitrag zur Frage gastro-intestinaler Desinfektion. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 7, S. 43. 1901.
— Zur Kenntnis der bactericiden Darmtätigkeit. Verhandl. d. 26. Kongr. f. inn. Med. 1909. S. 521.
— Zur Kenntnis der bactericiden Darmtätigkeit. Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1683.
Seiffert: Studien zur Biologie der Darmbakterien. I. Fütterungsversuche mit körperfremden Kolistämmen. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. S. 1064.
Senator: Über einen Fall von Hydrothionämie und über Selbstinfektion durch abnorme Verdauungsvorgänge. Dtsch. med. Wochenschr. 1868. S. 447.
Severin: Über Pneumokokkensepsis und -meningitis im Anschluß an kalkulöse purulente Cholecystitis und abscedierende Cholangitis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25, S. 797. 1913.
Seyderhelm: Über die Ätiologie der perniziösen Anämie. Therapie d. Gegenw. 1921. S. 241.
— Zur Pathogenese der perniziösen Anämien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126, S. 95. 1918.
— Über die Ätiologie der perniziösen Anämie. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1921. S. 565.
— Die Pathogenese der perniziösen Anämie. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 21, S. 301. 1922.
— Untersuchungen zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Vorläufige Erwiderung auf die Arbeit von Moses und Warschauer. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1027.
— Die Bedeutung des Dünndarms für die Genese der perniziösen Anämie. Klin. Wochenschrift 1924. S. 568.
— Klinische Abhandlungen über Blutkrankheiten. II. Diagnose und Therapie der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 827.
— Lehmann und Wichels: Über experimentelle hyperchrome Anämie beim Hund. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924. S. 152.
Shaw: On the production of formaldehyde by intestinal bacteria. Brit. med. journ. 1924. p. 461.
Shiga: Über einige Hefefermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42, S. 502. 1904.
Shimizu: Über das Schicksal einiger Polysaccharide im Verdauungskanal bei Säugetieren. Biochem. Zeitschr. Bd. 117, S. 227. 1921.



Sick: Über die Milchsäurebildung bei Magenkrebs. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 86, S. 370. 1906.
Sigwart: Über die Einwirkung der proteolytischen Fermente auf die Milzbrandbacillen. Inaug.-Diss. Tübingen.
Simon und Lohre: Zur Kenntnis der bakteriellen Zersetzungsvorgänge im Darme. Med. Klinik 1906. S. 590.
Sisson: Zit. nach Goldman I. Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 13, p. 117. 1917.
Sittler: Die wichtigsten Bakterientypen der Darmflora beim Säugling, ihre gegenseitigen Beziehungen und ihre Abhängigkeit von äußeren Einflüssen. Würzburg 1909.
Smith, A. H. and Kulp: The effect of change in type of intestinal bacteria on urinary indican and phenols. Proc. of the soc. for experim. biol. a. med. Vol. 20, p. 44. 1922.
Smith, R. P.: The implantation or enrichment of bacillus acidophilus and other organisms in the intestine. Brit. med. Journ. 1924. Nr. 3334, p. 948.
Smith, Th.: Über die Bedeutung des Zuckers in Kulturmedien für Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 18, S. 1. 1895.
Snapper: Über die Notwendigkeit, die spektroskopische Methode für den Nachweis von Blut in den Faeces zu benützen. (Enterogenes Entstehen von Porphyrinen aus Blutfarbstoff.) Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 25, S. 230. 1919.
– Die Bildung von Porphyrinen im Darmkanal. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 800.
Sormani: Teoria fecale del tetano. (Estratto dai Rendiconti del R. Instituto Lombardo. Ser. II, Vol. XXIV. 1891. Fasc. XIV.) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref., Orig., Bd. 12, S. 609. 1892.
Staehelin: Charité-Annalen Bd. 34, S. 184. 1910.
Stahl: Mikroorganismen in den Darmentleerungen. Verhandl. d. 3. Kongr. f. inn. Med. 1884. S. 193.
van Steenberge: Les propriétés des microbes lactiques; leur classification. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 34, p. 803. 1920.
Steensma: Zit. nach Meyer - Betz: Die Lehre vom Urobilin. Ergebn. d. inn. Med. 1913.
v. Stenitzer: Tetanus. In Kraus und Brugsch: Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie inn. Krankh. Bd. 2, II. Teil.
Stepp: Die Duodenalsonde zum Nachweis der Typhusbacillen in der Galle von Typhusrekonvaleszenten. Münch. med. Wochenschr. 1915. S. 1676.
– Über eine Verbesserung in der Verwendung der Duodenalsonde zum Nachweis der Typhusbacillen in der Galle von Typhusträgern. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 596.
– Über die Gewinnung von Gallenblaseninhalt mittels der Duodenalsonde durch Einspritzung von Witte-Peptonlösung ins Duodenum. Eine Methode zur Funktionsprüfung der Gallenblase und ihre Verwendung zur Differentialdiagnose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, S. 313. 1921.
Stern: Über Desinfektion des Darmkanals. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 12, S. 88. 1892.
Sternberg: Zit. nach Lehmann - Neumann: S. 305.
Steudel und Ellinghaus: Die Purinbasen im Harn bei purinarmer Kost. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, S. 291. 1923.
v. Steyskal: Über hämolytischen Ikterus und über das Auftreten hämolytischer Vorgänge bei diesem und bei perniziöser Anämie. Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 661.
Stransky: Experimentelle Beiträge zur Bakterienbesiedlung des Darmtraktes und ihre Beeinflussung durch Nahrung. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig., Bd. 27, S. 388. 1924.
Strasburger: Über Bakterienmenge im Darm bei Anwendung antiseptischer Mittel. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 48, S. 491. 1903.
– Über die Bedeutung der normalen Darmbakterien für den Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 2289.
– Erkrankungen des Darmes in Mohr - Staehelins Handbuch der inneren Medizin. Berlin 1918.
– Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924. S. 157.

Straub, H. und Krais: Bacillus faecalis alcaligenes als Krankheitserreger. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. S. 380.
Strauß: Zur genaueren Kenntnis und Würdigung einer im milchsäurehaltigen Magensaft massenhaft vorkommenden Bakterienart. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28, S. 578. 1895.
— und Bialocour: Über die Abhängigkeit der Milchsäuregärung vom HCl-Gehalt des Magensaftes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28, S. 567. 1895.
v. Streit: Beiträge zur Bakteriologie der Faeces. Inaug.-Diss. Bonn 1897.
Strieck: Zur Symptomatologie der Biermerschen Anämie. (Auf Grund von 165 Fällen.) Med. Klinik 1924. S. 1538.
Stutzer: Zur Frage über die Fäulnisbakterien im Darm. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 91, S. 87. 1923.
Sucksdorff: Das quantitative Vorkommen von Spaltpilzen im menschlichen Darmkanal. Arch. f. Hyg. Bd. 4, S. 355. 1886.
Szydlowsky: Beiträge zur Mikroskopie der Faeces. Inaug.-Diss. Dorpat 1879.
Takahata: Über die Bildung der Bakterienurease. Biochem. Zeitschr. Bd. 140, S. 166. 1923.
Tallqvist: Zur Pathogenese der perniziösen Anämie, mit besonderer Berücksichtigung der Bothriocephalusanämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 61, S. 427. 1907; Wien. med. Wochenschr. 1923. S. 875.
Tannhauser und Dorfmüller: Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. Über die Aufspaltung des Purinringes durch Bakterien der menschlichen Darmflora. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 102, S. 148. 1918.
Taylor: Roentgen gastrointestinal studies of patients with chronic deforming arthritis. Americ. journ. of roentgenol. Vol. 10, p. 6. 1924.
Tenbroeck and Bauer: The Tetanus bacillus as an intestinal saprophyte in man. Journ. of exp. med. Vol. 36, p. 261. 1922.
— — Studies on the relation of tetanus bacilli in the digestive tract to tetanus antitoxin in the blood. Journ. of exp. med. Vol. 37, p. 478. 1923.
Thiercelin: Morphologie et Modes de Reproduction de l'Entérocoque. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 51, p. 551. 1889.
— Procédés faciles pour isoler l'entérocoque des selles normales; filtration de selles; cultures préalable en anaérobie. Ibidem 1902. Nr. 27.
— L'infection expérimentale par l'entérocoque. Ibidem Tom. 55, p. 686, 798. 1903.
— Discipline des variations de formes de l'entérocoque. Ibidem Tom. 55, p. 701. 1903.
— Vitalité et autrition de l'entérocoque. Ibidem Tom. 55, p. 750. 1903.
— Culture de l'entérocoque sur placenta humaine. L'entérocoque dans les produits organiques en putréfaction et dans l'infection. Ibidem Tom. 60, p. 76. 1908.
Thomas: Verdaulichkeit von Cellulose. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. S. 428.
— Urobilinogen, seine klinische Bedeutung, seine chemischen Eigenschaften und seine Farbenreaktion („Ehrlichsches Aldehyd" und „Eigelbe Diazoreaktion"). Inaug.-Diss. Freiburg 1907.
Tissier: Action des microbes de la putréfaction sur les principales albumines. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 26, p. 552. 1912.
— Recherches sur la flore intestinale normale et pathologique du nourrisson. Paris 1900.
— Recherches sur la flore intestinale normale des enfants âgés d'un à cinq ans. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 22, p. 189. 1908.
— La putréfaction intestinale. Bull. de l'inst. Pasteur Tom. 20, p. 577, 625. 1923.
Torrey: Zit. nach Cannon (Torrey-Nährboden). Journ. of bacteriol. Vol. 2, p. 435. 1917.
— Zit. nach Goldman und Cannon: Journ. of med. research Vol. 39, p. 415. 1919.
Traugott: Nichthämolytische Streptokokken und ihre Bedeutung für die puerperalen Wunderkrankungen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 71, S. 476. 1912.
Trémorolières et Lasaricc: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 46. p. 830. 1922.
Trendelenburg, Paul: Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 55. 1917.
Tutloch: Zit. nach Tenbroeck and Bauer: Journ. of hyg. Vol. 28, p. 103. 1919/20.

Uffelmann: Untersuchungen über das Verhalten der Faeces natürlich ernährter Säuglinge. Ziemssens Arch. Bd. 28, S. 442. 1881.
Umber: Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Berlin: Urban und Schwarzenberg 1914.
Underhill and Simpson: Zit. nach Dragstedt and Cannon: Journ. of biol. chem. Vol. 44, p. 90. 1920.
Ury: Zur Methodik des quantitativen Nachweises von Fäulnis- und Gärungsprodukten in den Faeces. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 11, S. 242. 1905.
– Über den quantitativen Nachweis von Fäulnis- und Gärungsprodukten in den Faeces. Dtsch. med. Wochenschr. 1904. S. 700.
– Zur Lehre von den Abführmitteln. IV. Zur Theorie der Bitterwasserwirkung. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 15, S. 210. 1909.
Vincent: Étude expérimentale sur le sort de la toxine tétanique dans le tube digestif. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 22, p. 341. 1908.
Violle: Les microbes du lait. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 3, p. 218. 1921.
Virgillo: Studio della flora batterica dello stomaco, del duodeno e delle vie biliari in malattie chirurgiche di questi organi. Arch. ital. di chirurg. Vol. 9, p. 391. 1924.
Vischer: Perniziöse Anämie im Kindesalter. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 48, S. 1104.
Wagner, G.: Beiträge zur Epidemiologie und Bakteriologie des Paratyphus A sowie Untersuchungen über das Gärvermögen der Typhoiden. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten Bd. 19, S. 37. 1920.
Wagner v. Jauregg: Über Psychosen auf Grundlage gastrointestinaler Autointoxikation. Wien. klin. Wochenschr. 1896. S. 165.
v. Wassermann und Ficker: Über die Rolle von Aktivatoren bei der Bildung von giftigen Spaltprodukten im Darminhalt. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1159.
Watson: The intestinal flora as revealed by the use of a new culture medium. Lancet. Vol. 203, p. 127. 1922.
Webster: The intestinal flora in mouse typhoid infection. Journ. of exp. med. Vol. 37, p. 21. 1923.
Wegele: Die Therapie der Magen- und Darmerkrankungen. Jena 1923.
Weichardt: Die „Aktivierung" der Körperzellen und der Infektionserreger. Studien über Immunität und Virulenz. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1725.
Weigmann: In Lafar: Handbuch der technischen Mykologie. 2. Aufl. Bd. 2, S. 82.
Weilbauer: Praktisches und Kritisches zur Duodenalsondierung. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2512.
Weinberg, Fr.: Achylia gastrica und perniziöse Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126, S. 447. 1918.
Weiß: Zur Kenntnis der Darmflora. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Orig., Bd. 36, S. 13. 1904.
Whipple: Zit. nach Schmidt-von Noorden. Journ. of exp. med. Vol. 19, p. 144 and 166. 1914 and Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67, p. 15. 1916.
Wichels: Über das Vorkommen von Bacterium coli im Inhalt des nüchternen Magens bei perniziöser Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 535. 1924.
Widal, Lemierre et Rodin: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 44, p. 963. 1920.
Widerhofer: Semiotik des Unterleibs. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1871. N. F.
Wiens: I. Zur Kasuistik der Kolibakteriämie. II. Zur bakteriologischen Typhusdiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 962.
Winslow and Dolloff: The relative effect of certain triphenylmethane dyls upon the growth of bacilli of the colon group in lactose broth and lactose bile. Journ. of infect. dis. Vol. 31, p. 302. 1922.
Winter: Die Darmflora des Säuglings. Klin. Wochenschr. 1922. S. 758.
v. Winterfeld: Vorläufige Mitteilung über die Möglichkeit einer neuen ätiotropen Therapie der perniziösen Anämie. Therapie d. Gegenw. 1922. H. 12.
– Lues und perniziöse Anämie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 143, S. 298. 1923.
Wolff, E.: Über den Einfluß verschiedenartiger Nährlösungen auf die Säurebildung durch Bacterium lactis aerogenes. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 31, S. 226. 1921.

Wolkowa - Rubel: Zur Frage nach der Veränderung der Darmflora bei Kumysbehandlung. Russky Wratsch 1913. S. 438.
Wollmann: Action de l'intestin grêle sur les microbes. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 24, p. 807. 1910.
— Recherches sur les microbes amylolytiques de l'intestin. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 26, p. 610. 1912.
Woodward: The medical and surgical report of the war of rebellion. Vol. 1, Part. II, p. 278. 1879.
Wortberg, Maria: Die Ansiedlung darmfremder Bakterien im menschlichen Darm. Inaug.-Diss. Greifswald 1922.
Würker: Eiweißfäulnisbakterien. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1911. S. 23.
Wyman: Diarrhoea: Fermental and infectious. Med. clin. of North America Boston Vol. 5, p. 1383. 1922.
Zadek: Zur Therapie der kryptogenetischen perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. S. 1133.
— Koliindexbestimmungen und Mutaflorbehandlung bei perniziöser Anämie. Therapie d. Gegenw. 1921. S. 291 u. 341.
— Sektionsbefund einer kryptogenetischen perniziösen Anämie im Stadium vollständiger Remission. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 285.
Zeißler und Kaeckell: Zur Bakteriologie des Säuglingsstuhls. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, S. 308. 1922.
— Die Technik der anaeroben Züchtung. In Kraus - Uhlenhuth: Handbuch der mikrobiologischen Technik. Bd. 2, S. 961. Berlin 1923.
Ziklinskaja: Die Bakterienflora des menschlichen Darmkanales. Sektion für Bakteriologie der Kais. Ges. f. Naturkunde, Anthropologie und Ethnographie in Moskau. Sitzung vom 5. X. 1902. Ref. Zentralbl. i. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Ref., Bd. 32, S. 582. 1902.
Zimmerli: Klinischer und experimenteller Beitrag zur Frage der Granuloseereaktion im Stuhl. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83, S. 332. 1916.

(Während der Drucklegung erschienene Literatur siehe Seite 168.)

A. Einleitung und Entwicklung der Grundlagen der modernen Darmbakteriologie.

An die Spitze des Vorwortes zu seiner zusammenfassenden Arbeit über die Darmbakterien des Säuglings, die im Jahre 1886 erschien, setzte Escherich die Worte Nenckis (1876): „Die moderne Physiologie und Pathologie, namentlich die letztere, die mit ängstlicher Sorge bei jeder Infektionskrankheit nach Pilzen sucht, hat diesen normal in so großer Menge im Tierkörper vorkommenden Organismen bis jetzt keine gebührende Beachtung geschenkt. — Daß diese Schizophyten bedeutungslos seien, wird kein vorurtheilsfreier Beobachter behaupten können. Die Lehre von der Verdauung kann diese Thatsachen nicht mehr ignorieren." Aber die junge bakteriologische Wissenschaft, die damals dank des Kochschen Plattenverfahrens einen raschen Aufschwung nahm, wandte ihr Hauptinteresse zunächst der Bedeutung pathogener Bakterien für den Gesamtorganismus zu. Besonders im Anschluß an die Entdeckung des Milzbrandkeimes wurde hauptsächlich nach Infektionserregern in den Faeces gesucht (Hausmann, Klebs, Billroth, Woodward). Man griff zwar die vergessenen Befunde des Holländers van Leeuwenhoek auf, der schon 1719 — also lange vor der bakteriologischen Ära — auf das Vorkommen kleiner Lebewesen im Stuhl hingewiesen hatte, vernachlässigte aber die Bedeutung der Darmbakterien im engeren Sinn für die digestiven Prozesse,

wie es die Autoren vor Nencki getan hatten (Longet, Frey, Stahl, Kuisl, Uffelmann, Szydlowsky, Widerhofer). Den ersten Anstoß zu Untersuchungen in dieser Richtung gaben die bahnbrechenden Arbeiten der Pasteurschen Schule über die Erregung tiefgreifender chemischer Prozesse durch Bakterien. Duclaux stellte 1885 die Bedeutung der Mikroorganismen für den Aufbau organischer Substanzen fest und zeigte, daß Pflanzensamen ohne ihr Vorhandensein überhaupt nicht gedeihen können. Die ersten Forscher, die versuchten, die im Stuhl gesehenen Bakterien mit bestimmten Gärungsvorgängen im Darm in Verbindung zu bringen, dürften wohl Nothnagel, Miller und Brieger, Bienstock sein. Bienstock stellte schon damals eine Theorie von dem Ablauf der Darmfäulnis auf, allerdings ohne eigene Untersuchungen am Menschen gemacht zu haben, indem er einfach die Vorgänge im Darmkanal von Fleischfressern auf den gemischte Kost genießenden Erwachsenen übertrug. Diese Verallgemeinerung, gegen die schon Escherich Front machte, hat mehr als lediglich historisches Interesse, weil sie auch heute noch in manchen Lehrbüchern der Physiologie weiterspukt. Am intensivsten beschäftigten sich in der Folgezeit die Pädiater mit der Keimbesiedlung des Darms, besonders nachdem die Zusammenhänge mit Ernährungsstörungen verschiedenster Art und wirklichen Darmkrankheiten erkannt worden waren (Escherich, Baginsky, Johnston). Sie erkannten in erster Linie, daß die Darmbakteriologie Probleme von allergrößter Wichtigkeit für die Erklärung der Verdauungsprozesse und die Pathologie ihrer Störungen in sich barg. Gleichzeitig erregte die weitergehende Frage nach der Bedeutung der Darmbakterien für das Leben als solches überhaupt, die Pasteur aufwarf, allgemeines reges Interesse.

Um diesen Fragenkomplex hat sich eine Fülle von Arbeiten krystallisiert, die in endlosen Wiederholungen peinlichst jedes Bacterium aus den Faeces zu isolieren und zu züchten bestrebt waren, es nach den herrschenden, rein morphologischen Gesichtspunkten klassifizierten und die geringste Abweichung in der Gestalt des Bacteriums oder der Kolonienbildung für eine besondere Art hielten. Die Folge war eine beispiellose Unübersichtlichkeit des ganzen Gebietes, zumal jeder Autor seine Keime mit besonderen Namen belegte, wodurch eine Verständigung noch mehr erschwert wurde. Ich darf deshalb eine ermüdende Aufzählung dieser Einzeluntersuchungen um so eher übergehen, als ich keine Geschichte der Darmbakteriologie schreiben will, sondern in großen Zügen die Grundlagen skizzieren möchte, auf denen die moderne klinische Darmbakteriologie des Erwachsenen aufgebaut hat. Und alle diese rein deskriptiven Arbeiten, die zwar bakteriologisch viel Interessantes enthalten, bieten uns schon deshalb wenig Wesentliches, weil sie in der Hauptsache nur die sog. fakultativen Keime berücksichtigen, das sind Keime, die keine Dauerstätte im Darm haben, sondern z. B. mit der Nahrung eingebracht werden und ihn lediglich durchwandern.

Eine exaktere, mehr Erfolg versprechende Formulierung ist in erster Linie Escherich und Moro zu danken, die sich hauptsächlich mit der wirklichen Keimbesiedlung des Darmes, den obligaten Darmbakterien, beschäftigten, die ich vorschlug „dauernd darmeigen“ zu nennen im Gegensatz zu den „vorübergehend vorkommenden darmfremden Keimen“. Moro fand, daß die Bakterienverteilung im Säuglingsdarm, die er an der Leiche studierte,

keine regellose sei, daß der Darm nicht von Bakterien wimmle, sondern vielmehr eine gleiche, stets wiederkehrende Anordnung der darmeigenen Bakterien aufweise. Er konnte die Befunde Escherichs, der einen Teil der obligaten Mekonium- und Milchkotbakterien (Bact. coli commune und lactis aerogenes) bereits isoliert und gezüchtet hatte, weiter ergänzen und berichtigen und besondere Typen der Kotflora aufstellen: Brustmilch- und Kuhmilchstuhlflora, die sich schon durch die Färbbarkeit nach Gram unterscheiden. Kulturell gelang es, das blaue Bakterienbild des Brustmilchstuhls von dem überwiegend roten des Kuhmilchstuhls zu trennen und nachzuweisen, daß die ursprüngliche Annahme von blauen und roten Kolibacillen (Escherich, Alex. Schmidt) irrig war. Es zeigte sich, daß vielmehr die ersteren zwei ganz verschiedene Arten darstellten: Bact. acidophilus und bifidus, die mit den Koli-Aerogenes-Keimen nichts gemein haben (Moro, Finkelstein, Tissier) und auch im Säuglingsdarm einen besonderen Besiedlungsbezirk innehalten.

Die Verhältnisse im Darm des Erwachsenen sind naturgemäß viel komplizierter, sie wurden dementsprechend auch nicht so erschöpfend bearbeitet wie beim Säugling. Die Schwierigkeiten lagen vor allem darin, daß man auf das Studium des Fistelinhaltes von Darmfistelträgern, des Leichendarms und der Faecesbakterien angewiesen war. Bei der Gewinnung von Inhalt aus Fisteln sind aber — abgesehen von der relativen Seltenheit solcher Fälle — die Bedingungen an den betreffenden Darmstellen nicht mehr als physiologisch anzusehen; denn die krankhaften Zustände an und für sich, die eine Operation erforderten, und weiterhin das Bestehen der Fistel selbst genügen, um die Schleimhaut der betreffenden Darmabschnitte in einen Reizzustand zu versetzen und die Keimflora zu verändern. Noch weiter von der Norm entfernen sich die Verhältnisse im Leichendarm, auch wenn er möglichst sofort post mortem verarbeitet wurde, weil der Todeskampf und noch mehr der Tod selbst die physiologischen Widerstände der Gewebe schwächt und eine rasche Änderung des Keimgehaltes hervorruft, sei es durch Einwanderung von neuen Mikroben, sei es durch Überwuchern bestimmter Arten, denen das abgestorbene Gewebe völlig veränderte und bessere Ernährungsbedingungen bietet. Die Faecesbakterien, die vor allem den Ausgangspunkt der Untersuchungen bildeten und aus deren Zusammensetzung man die weitgehendsten Schlüsse auf die eigentliche Darmflora zog, sind aber keineswegs ein getreues Sammelbild der intestinalen Keimbelegschaft. Denn manche Arten, die in den oberen Darmabschnitten leben, werden in den unteren Partien überwuchert oder ganz zurückgedrängt und erscheinen in den Endprodukten der Verdauung nicht mehr. Heute sind wir in den Stand gesetzt, ohne pathologische Verhältnisse zu schaffen, die wirklichen Darmmikroben in ihrer tatsächlichen Zusammensetzung direkt an Ort und Stelle zu entnehmen und zur Untersuchung zu bringen. Wir konnten uns so von den früheren Methoden, die nur ein Notbehelf waren, freimachen. Es muß jetzt streng unterschieden werden zwischen Darmbakterien sensu strictori, worunter wir die dauernde darmeigene Besiedlung des Intestinaltraktus verstehen und den Faecesbakterien, die auch einen Teil der obligaten Darmbewohner, besonders aus den unteren Darmabschnitten enthalten, daneben aber die ganze Menge der vorübergehenden darmfremden, die den baktericiden Schutzvorrichtungen des Gesamtverdauungskanals entronnen sind und mit den Faeces entleert werden. Wir müssen uns dabei wohl

bewußt sein, daß diese kategorische Forderung später in der einen oder anderen Richtung gemildert werden muß, zumal wir aus dem Beispiel der verschiedenen Kottypen beim Säugling wissen, daß die Art der Kotbakterien manchen Rückschluß auf intestinale Vorgänge erlaubt, was vielleicht auch beim Erwachsenen möglich sein wird. Da wir aber vorläufig noch am Anfang dieser neuen Richtung der Darmforschung stehen und unsere Hauptaufgabe in einer möglichst weitgehenden Bearbeitung der physiologischen und pathologischen Prozesse im Darm selbst sehen, scheint mir vorerst die Betonung dieser Trennung doch von Wichtigkeit zu sein. Besonders weil gerade in der letzten Zeit amerikanische Autoren in ihren Arbeiten über Ansiedlungsmöglichkeiten bestimmter Keimarten im Verdauungskanal weitgehende Schlüsse lediglich aus dem bakteriologischen Stuhlbild ziehen, die aus Gründen, auf die wir noch zu sprechen kommen, abgelehnt werden müssen.

B. Methoden zur Entnahme von Darminhalt.

Die Darmpatronenmethode ohne Elektromagnet, die uns die Entnahme von Darminhalt an beliebigen Stellen gestattet, scheint wohl angetan, unsere Kenntnisse über die Darmflora zu begründen und zu erweitern und den normalen und pathologischen Ablauf der Verdauungsvorgänge nach modernen Gesichtspunkten zu studieren. Aber wie bei jeder neuen Methode muß vor einseitiger Überschätzung gewarnt werden. Die Befunde, die bislang erhoben werden konnten, stellen noch kein abgeschlossenes organisches Ganzes dar, sie sind lückenhaft und bedürfen allgemeiner Nachprüfung. Wenn ich den heutigen Stand der Ergebnisse schildern will, muß ich an vielen Stellen über Resultate berichten, die nur vorläufige sein können und die bei weiterem Eindringen in die Materie vielleicht später einer Korrektur in dieser oder jener Richtung bedürfen. Aber bei dem doppelten Zweck, den diese Arbeit verfolgen soll, nämlich einerseits zu berichten, wieweit das Studium der Darmbakterien gediehen ist, andererseits zu zeigen, wie sehr die bakteriologische Seite der ganzen Verdauungsfrage mit den allgemeineren Problemen, die einer Neubearbeitung harren, verknüpft ist, glaube ich auch über erst angeschnittene Fragen berichten zu dürfen.

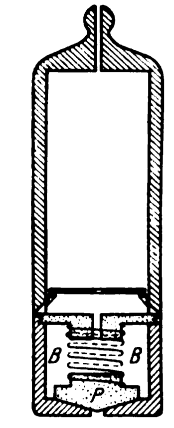


Abb. 1. Dünndarmpatrone [3 cm lang (ohne Ansatzstück), 1,2 cm dick]. F Füllraum. Der Kern liegt der Deckelplatte fast auf. B Bodenstück. P Verschlußplatte.

Die Darmpatronenmethode ohne Elektromagnet (van der Reis) bedient sich kleiner, aus Neusilber gefertigter Apparate (Abb. 1), über deren besonders geformten Kopfteil das Ende eines dünnen Druckschlauches (Durchmesser 3,51 mm, Wandstärke 1 mm) gestülpt wird. Die Patrone mit dem Schlauch kann von den Versuchspersonen leicht verschluckt werden. Das freie Schlauchende wird aufgerollt und an der Kleidung befestigt. Der Fortschritt gegenüber der ursprünglichen Methode, die sich elektromagnetischer Kräfte bediente (Ganter, van der Reis), besteht vor allem in einer Vereinfachung der Apparatur und der Handhabe. Das Einsaugen des Inhaltes geschieht durch Luftverdünnung in der Patrone und dem ihr aufgesetzten Schlauch durch eine Pravazspritze, die an dem freien Ende des Schlauches angesetzt ist. Die walzenförmige Patrone besteht aus einem oberen Hohlzylinder, der den Füllraum F darstellt, an den das untere, relativ kurze Bodenstück B—B angeschraubt wird. In dem Füllraum von $1^1/_4 - 1^1/_2$ ccm Fassungsvermögen läuft ein genau

eingeschliffener hülsenförmiger, sehr flacher Kern, der beim Ansaugen der Luft wie der Stempel einer Spritze wirkt und — bei gefülltem Innenraum — gleichzeitig als Verschlußplatte gegen das Schlauchinnere dient. Das Bodenstück trägt auf seiner Unterfläche die Einsaugöffnung, die durch ein Ventil, gebaut wie das Einlaßventil der Benzinmotore, verschlossen wird. Es besteht aus einer kreisrunden Platte P, die auf ihrer Unterseite einen Konus trägt, der in die passend eingefräste Öffnung der Patrone hineingreift, ohne die ganze Dicke der Wand zu durchsetzen. Ein Heben der Platte von außen her ist also nicht möglich. Das Bodenstück ist gegen den Füllraum hin durch eine leicht einschraubbare, weit durchbohrte Deckelplatte abgeschlossen. Zwischen dieser und P liegt eine Druck- und Zugfeder aus Klavierdraht, die ein festes Eindrücken des Konus garantiert. Der sichere Verschluß wird außerdem durch ein peinlichst genaues Einschleifen des Konus in die Einsaugöffnung mittels Bimsstein und feinstem Schmirgel gewährleistet. Ein Abgleiten der Feder und ein Kippen des Konus wird dadurch unmöglich gemacht, daß die Feder an ihren beiden Auflagepunkten — auf der Unterseite der Deckelplatte und der oberen Fläche von P — um zwei kleine, hohle Metallzylinder greift. Bevor die an den Schlauch gehängte Patrone geschluckt werden kann, muß der Kern nach unten getrieben werden, d. h. er muß der Deckelplatte aufliegen. Wird nun angesogen, so muß die Luft im Füllraum kräftig verdünnt und der Kern nach oben gezogen werden. Dadurch wird ebenfalls die Luft im Bodenstück B—B verdünnt, die Verschlußplatte P angehoben, es tritt Darminhalt in den Patronenteil B—B und durch die Öffnung der Deckelplatte auch in den Füllraum selbst ein. Ist der Kern an der oberen, dem Kopfende zuliegenden Wand von F angelangt, dann kann die Spritze abgenommen werden. Der Innendruck in der Patrone und der Außendruck sind dann wieder gleich und die Feder drückt den Konus in die Öffnung der Bodenplatte zurück, so daß der feste Schluß wieder hergestellt und der gewonnene Inhalt von einer weiteren Berührung mit der Außenwelt abgeschlossen ist. (Eingehendere Abbildungen siehe van der Reis im Handbuch von Abderhalden.)

Die Sterilisation der Dünndarmpatrone ist leicht zu bewerkstelligen. Vorher wird die Öffnung des Kopfstückes durch eine lockere Flocke aus Zellstoff, die beim späteren Ansaugen der Luft nicht hinderlich ist, lose verstopft und so ein keimsicherer Verschluß hergestellt. Bei der Passage durch den Darmkanal ist die röntgenologische Kontrolle der Lage der Patrone nicht zu entbehren. Es hat nämlich gezeigt werden können (van der Reis und Schembra), daß die Länge des Verdauungsrohres beim Lebenden weit geringer ist, als es bisher nach den Angaben der Leichenanatomie angenommen werden konnte und daß Schlauchlängen von 2,70 m zum Durchqueren der Gesamtverdauungswege vom Mund bis zum After hinreichen (Abb. 2 und 2a). Diese auffallende Kürze der wirklichen funktionellen Darmlänge, die wir auf einen starken Muskeltonus zurückführten, kann außerordentlich irreführende Schlüsse veranlassen, wenn man, wie es geschehen ist, aus der Länge des verschluckten Schlauchendes die Lage der Patrone diagnostizieren will. Dazu kommt noch, daß besonders im Magen, aber auch zuweilen im Dünndarm, gelegentlich die absonderlichsten Knotenbildungen und recht lange Verschlingungen vorkommen. Infolge Verwendung der vom Verfasser angegebenen sog. schattengebenden Schläuche, die mit Zirkonoxyd präpariert und außen besonders geglättet sind, ist es möglich, an Hand von schematischen Zeichnungen des Darmverlaufs, wie wir ihn intra vitam festgestellt haben (van der Reis und Schembra), nach kurzer Einarbeitung eine durchaus genaue Lokalisation der Patrone im Verdauungskanal vorzunehmen. Das Einsaugen des Inhaltes erfolgt alsdann an der gewünschten Stelle. Für besondere Fälle kann es von Nutzen sein, mit der Einführung möglichst kurzer Schlauchstücke zu beginnen. Für diesen Zweck habe ich nach dem Vorgehen von Einhorn die schattengebenden Schläuche in Längen von 0,80 und 1,30 m gegliedert

und mit Verschraubungen versehen lassen. Zuerst wird ein Schlauchstück verschluckt, an das dann nach Belieben ein zweites angeschraubt werden kann, sobald von dem ersten nur noch ein kurzes Stück sichtbar ist. Die Entfernung der Patrone erfolgt per os. Bei vorsichtigem und langsamem Ziehen gelingt es schnell und leicht und für den Patienten ohne schmerzhafte Empfindung,

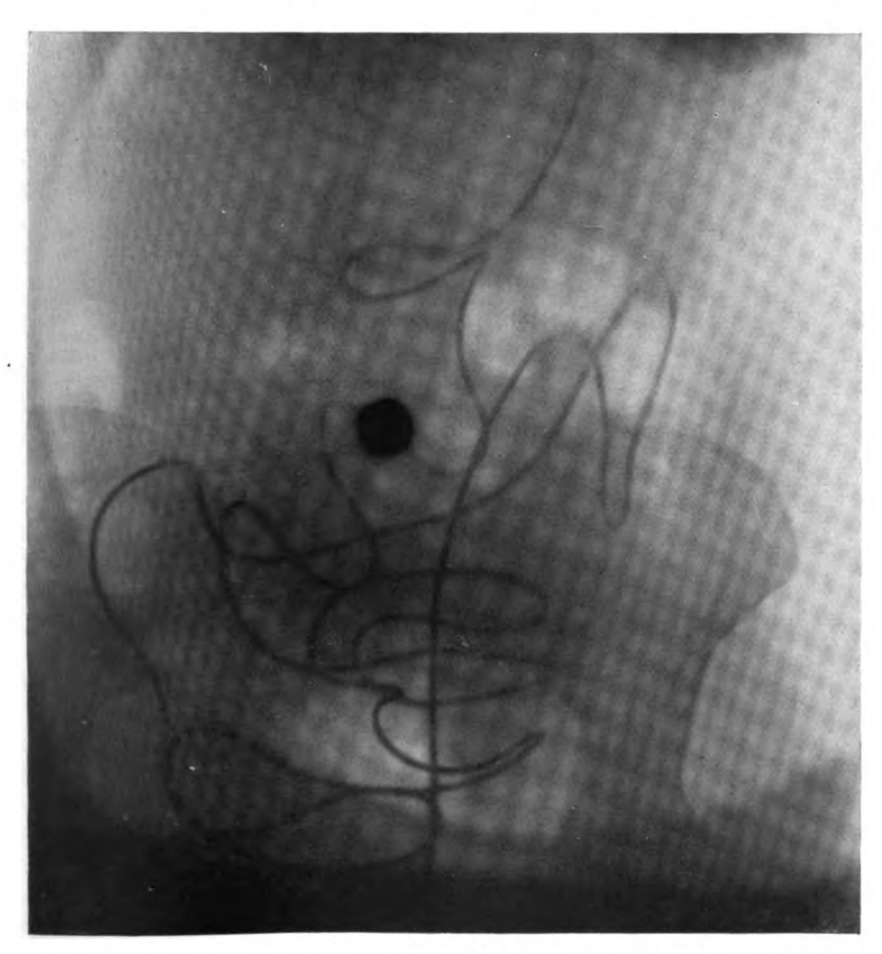


Abb. 2. Röntgenphotographie eines schattengebenden Schlauches, der den Gesamtverdauungskanal durchquert.
(Aus Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 94. 1924.)

den Apparat im Darm und durch Pylorus und Cardia hochzuziehen. (Über Anwendung kleiner Kunstgriffe s. van der Reis im Handbuch von Abderhalden.) Nach einer fast 4jährigen Anwendung der Methode, wobei sich niemals ein unangenehmer Zwischenfall ergeben hat, darf diese wohl als gefahrlos bezeichnet werden.

Bogendörfer bedient sich einer etwas anderen Methode nach Ganter. Mittels eines 2—3 m langen Schlauches, der durch ein abstoßbares Verschlußstück steril in den Darm herabgelassen werden kann, wird nach Einspritzen

von Kochsalzlösung verdünnter Darminhalt gewonnen. Zum Zweck quantitativer Untersuchungen (Bogendörfer) wird ein Darmschlauch mit einer

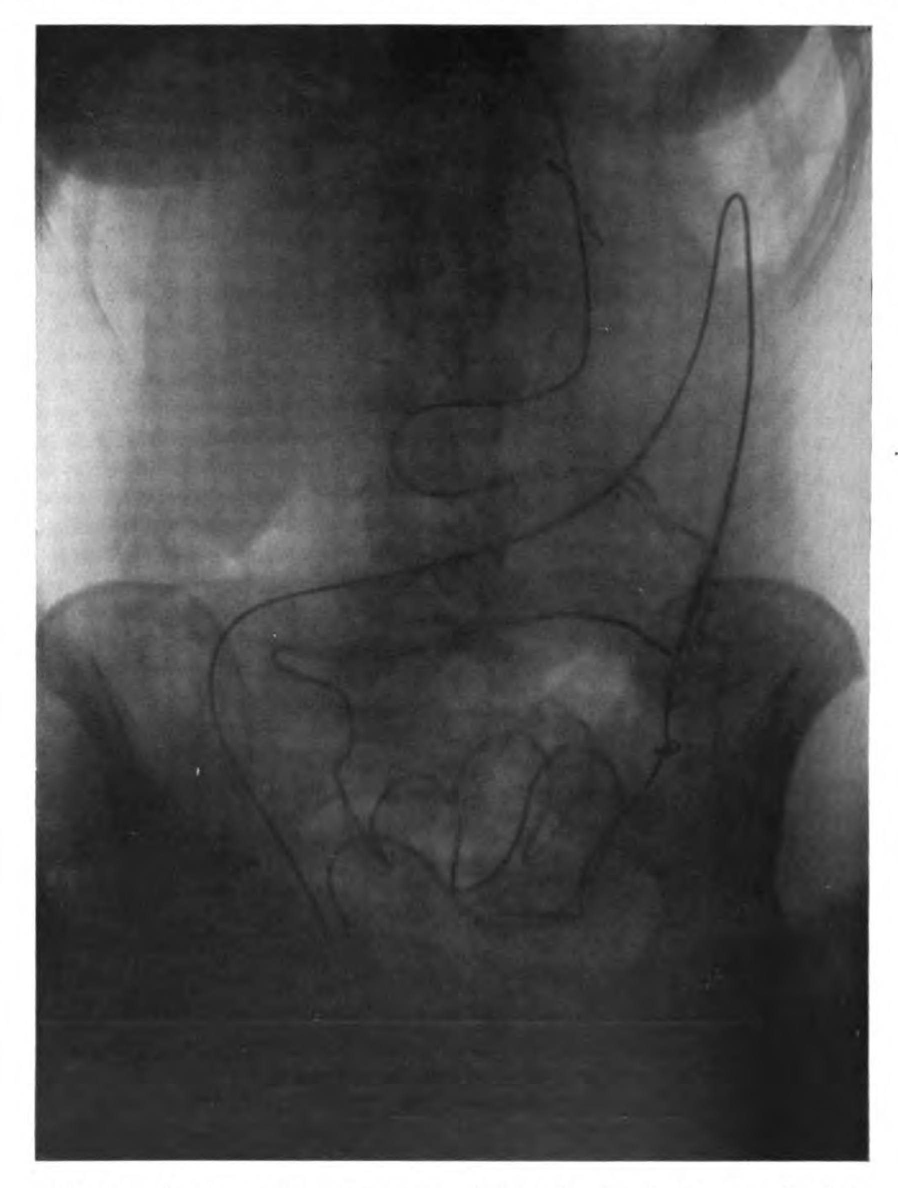


Abb. 2a. Röntgenphotographie eines schattengebenden Schlauches, der den Gesamtverdauungskanal durchquert.
(Aus Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 94. 1924.)

eine weite seitliche Öffnung tragenden Metallolive armiert. Die Öffnung ist mit zwei Gummimembranen überzogen, die durchbohrt sind, so daß ein ventilartiger Verschluß ein Eindringen von Flüssigkeit in den Schlauch oder ein

Entweichen aus ihm ohne Druckveränderungen unmöglich machen soll. Die Lage der Olive wurde bislang nur durch Messung der verschluckten Schlauchlänge bestimmt. Eine amerikanische Autorin (Goldman) berichtet über folgendes Verfahren. Über die Olive eines Darmschlauchs wird eine in Alkohol sterilisierte Gelatinekapsel gestülpt, die an der Verbindungsstelle mit dem Schlauch mit einer dünnen Wachsschicht überzogen werden muß. Das andere Schlauchende wird durch einen Sperrhahn abgeschlossen. Um Darminhalt aufsaugen zu können, wird zuerst die Luft in dem Schlauch unter Druck gesetzt, bis der Wachsverschluß gesprengt ist und somit einige Öffnungen der Olive freigegeben werden. Das Verfahren soll nicht immer zum Ziel führen. Freeman und Miller bedecken die Olive mit einem Collodiumhäutchen.

Eine Erwähnung der einfachen Duodenalsondierung findet sich im folgenden Abschnitt.

C. Flora des normalen Dünndarms.

1. Untersuchungen des Leichendarms und Duodenalsondierung.

Mit Hilfe der Darmpatronen war es möglich, die Flora des normalen Dünndarms und die Art ihrer Verteilung intra vitam zu untersuchen. An der Leiche waren wiederholt bakteriologische Untersuchungen des Dünndarms angestellt worden, aber mit dem Ergebnis, daß man den Dünndarm für relativ keimfrei hielt (Cornil und Babes, Geßner, Dupré, Bordas, Bovet, Macfadyen, Nencki und Sieber, Jakowski, Ciechomsky und Jakowski, Kohlbrugge, Cushing und Livingood, Jundell, Latzel, Mac Neal und Chace). Eine Aufzählung der einzelnen Befunde können wir übergehen. Im Durchschnitt züchteten die Autoren 5—7 verschiedene Arten, von denen Bact. coli commune, lactis aerogenes und verflüssigende Bakterien die wichtigsten sein dürften. Einen großen Fortschritt gegenüber diesen Untersuchungen an der Leiche stellen die Versuche dar, mit Hilfe der Duodenalsonde einen Einblick in die Bakterienvegetation des Duodenums zu gewinnen (an Säuglingen: Bessau und Bossert, Scheer; an Erwachsenen: Bondi; Bondi und Eisler, Graßmann, Hoefert, Gorke, Löber, Raue, Deloch, Weilbauer, H. Kahn, K. Meyer, Isaac-Krieger, Winterstein). Durch verschiedene Kunstgriffe wurde versucht, nach Möglichkeit eine sterile Entnahme des Duodenalinhaltes zu gewährleisten, entweder durch vorhergehende antiseptische Mundspülungen und Durchspülen der Sonde mit sterilem Wasser oder Verschluß der Olive mit Gelodurat-kapseln resp. Agarpfröpfen, die an Ort und Stelle entfernt wurden. Die Mehrzahl der Autoren kam zu dem Ergebnis, daß das Duodenum unter normalen Verhältnissen, abgesehen von ganz vereinzelten Keimen, als steril anzusehen ist. Nur Bessau und Bossert halten (beim Säugling) das Vorkommen von zahlreichen Enterokokken, vereinzeltes Vorkommen von Hefen, Sarcinen, Staphylokokken, gramnegativen Bacillen, die nicht zur Coli aerogenes-Gruppe gehören, und grampositiven Bacillen für normal und Weilbauer und Winterstein bei Erwachsenen das Auftreten von Pneumokokken (Streptococcus lacticus?), Strepto-, Staphylokokken, Hefe und grampositiven Stäbchen. Im übrigen bestehen starke Meinungsverschiedenheiten über die gelegentlich vorkommenden Arten, was zum Teil seinen Grund in den nicht gleichwertigen

Methoden haben mag. Die häufig gefundene Sterilität ist noch kein absoluter Wertmesser für die Güte der Methode, weil in Anbetracht der Schwerzüchtbarkeit mancher Dünndarmkeime das Kulturverfahren dabei den letzten Ausschlag gibt.

2. Darmeigene Flora des Dünndarms.

a) Färbemethoden.

Im Dünndarm von gesunden Erwachsenen fand ich eine obligate, dauernd darmeigene Vegetation von bestimmter Verteilung der Arten. Das bakterioskopische Bild des Darminhaltes ist ein ziemlich monotones und weist wenig verschiedene Mikrobenarten auf. Die Färbung der Präparate nach Weigert - Escherich ist trotz ihrer größeren Umständlichkeit der nach Gram vorzuziehen (Färbung nach Weigert - Escherich in der Ausführung von Alexander Schmidt). 1. Man kocht 2g Gentianaviolett mit 200g Aqua dest. $^1/_2$ Stunde und filtriert (lange haltbar). 2. 11 ccm Alkohol absol. werden mit 3 ccm Anilinöl gemischt (gleichfalls haltbar). 3. 1 g Jod, 2 g Jodkali, 60 ccm Aqua dest. 4. Anilinöl-Xylol zu gleichen Teilen. 5. Reines Xylol. Zur Färbung mischt man 1 und 2 im Verhältnis von 17 : 3 (nur 2—3 Wochen haltbar), färbt auf dem Objektträger $^1/_2$ Minute und tupft mit Fließpapier vorsichtig ab. Dann trägt man die Lugolsche Lösung auf und tupft gleich wieder ab. Jetzt läßt man Anilinöl-Xylol auftropfen und wieder abfließen, solange bis keine blaue Farbe mehr abgegeben wird, spült zum Schluß einmal mit reinem Xylol ab und trocknet. Zur Nachfärbung dient schwache wässerige Fuchsinlösung. Die Gramfärbung empfiehlt sich in folgender Modifikation (Heim): Die Farblösungen werden mit Wasser abgespült und der Objektträger zwischen Filtrierpapier gut getrocknet. Dasselbe mache man mit der Jodjodkalilösung (Eisenberg). Vor der Gegenfärbung wird der Alkohol auf den abgespülten und getrockneten Objektträger geträufelt und nach 30 Sekunden abgeschüttelt. Die Gegenfarbe gibt man in den anhaftenden Rest des Alkohols.

b) Verteilung der Arten.

Im oberen Dünndarm finden sich nicht sehr zahlreiche grampositive Lang- und Kurzstäbchen, die weitgehend an das Bild des Brustmilchstuhls der Säuglinge erinnern, außerdem in der Mehrzahl der Fälle in relativ geringer Zahl lanzettförmige Diplokokken, teilweise kurze Ketten bildend. Neben diesen blau gefärbten Keimen treten die rot gefärbten sehr zurück, recht häufig fehlen sie vollkommen, so daß das bakteriologische Bild der Besiedlung der oberen Abschnitte an der spärlichen Keimzahl und an dem Vorwiegen grampositiver Arten nicht zu verkennen ist. Im mittleren Dünndarm wird die Flora etwas reichhaltiger. Die Zahl der Diplokokken nimmt etwas ab, während die grampositiven Lang- und Kurzstäbchen weiterhin das Bild beherrschen. Daneben treten aber auch gramnegative Stäbchen auf. Der untere Dünndarmabschnitt zeigt eine weitere Zunahme der gramnegativen Vegetation gegenüber der grampositiven, ohne sie jedoch zu erreichen, wenn auch die Zahl der Kokken weiter abgenommen hat. In den letzten Schlingenstrecken vor dem Coecum steigt dann die Zahl der gramnegativen stärker an. Im Verlauf des Dünndarms nimmt also die Zahl der Kokken und in geringerem Maße auch die der blauen Stäbchen von oben nach unten

zu ab, während die der roten zunimmt. Das Ausstrichpräparat läßt zwar nicht erkennen, ob es sich um lebende oder abgestorbene Mikroben handelt, aber bei dem stets mit derselben Gleichmäßigkeit wiederkehrenden Rhythmus der Bilder sind schon mit gewisser Sicherheit Schlüsse auf die Verteilung der Keimvegetation zu ziehen.

c) Die grampositiven Milchsäurekeime.

In aeroben und anaeroben Züchtungsverfahren wurden die grampositiven Lang- und Kurzstäbchen und die Diplokokken isoliert und identifiziert. Die Stäbchen wachsen am besten bei einer Temperatur über 37° C, das Optimum ist 42—45° C, die Kokken gedeihen bei 25—30—37° C. Auf wenig geeigneten Nährböden dauert es 4—6 Tage, bis die Kolonien aufgehen und auch auf angepaßten vergehen oft zwei Tage. Die Kolonien sind auf festen Nährböden zudem anfangs oft so winzig, wenig erhaben und unterscheiden sich in ihrer Färbung von dem Nährsubstrat so wenig, daß in diesem Stadium ein Übersehen möglich sein könnte. Die untersuchten Keime sind fakultative Anaerobier, wachsen bei Entziehung des Sauerstoffs schneller und

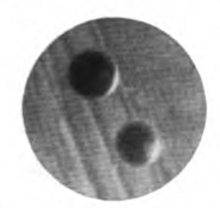


Abb. 3. Anaerobe Kultur von Milchsäurestäbchen auf Maischeagar (p_H 5,9; ohne Peptonzusatz). Vergr. 1 : 20.



Abb. 4. Aerobe Kultur von Milchsäurelangstäbchen auf Maischeagar mit Peptonzusatz. Vergr. 1 : 20.

üppiger als unter aeroben Bedingungen, so daß sie in diesem Punkt den Verhältnissen des Verdauungskanals angepaßt erscheinen. Auf anaeroben Plattenkulturen sind die Oberflächenkolonien kräftiger, kuppenförmig, porzellanweiß, von weicher Konsistenz (s. Abb. 3), während sie unter aeroben Bedingungen flacher und von hellerer, mattglänzender Farbe und dabei durchsichtiger sind. Die Kolonien sind glattrandig, von feinkörniger Struktur. Einige Stäbchen wachsen in hellen Oberflächenkolonien, die im Zentrum dunkler getupft erscheinen, während der Rand nicht glatt sondern gezähnelt ist.

Die Länge der schlanken, oft gewundenen oder krummen und ösenartig gebogenen Stäbchen ist weitgehend von der Art des Nährbodens und seinen Reaktionsverhältnissen und dem Alter der Kultur abhängig, so daß es nicht angängig ist, verschiedene Species oder Varietäten abzutrennen, je nachdem der Bacillus länger oder kürzer resp. schmaler oder plumper erscheint. Alle Stäbchen sind unbeweglich, bilden keine Sporen, liegen im Klatschpräparat pallisaden- und bündelartig nebeneinander und bilden längere oder kürzere, oft verfilzte Verbände und lockere Ketten. Besonders Kulturen in flüssigen Medien ist diese Kettenbildung eigen, wodurch oft peitschenschnurartig gewundene Gebilde und Locken entstehen.

Die Diplokokken gedeihen wie die Stäbchen ebenfalls besser anaerob; aerob ergeben sie nur ganz kümmerliche, schwer angehende Kolonien. Auch in

anaeroben Kulturen wachsen sie in tautropfenähnlichen, kleinen und durchsichtigen, kuppenförmigen Kolonien mit scharfem Rand. Die grampositiven Diplokokken imponieren als große, ovale Kokken, die an den Polen oft etwas

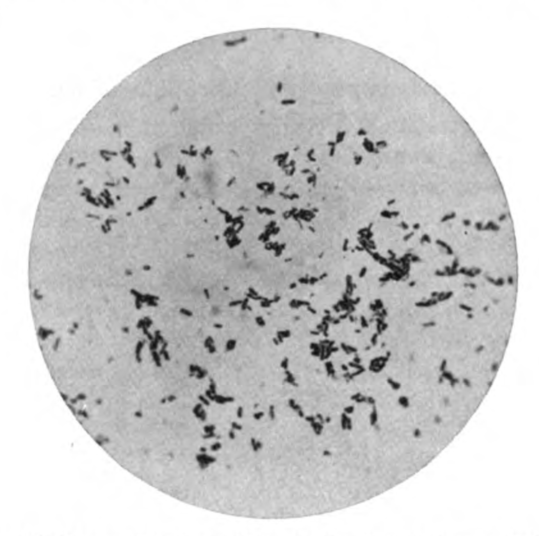


Abb. 5. Kurzes Milchsäurestäbchen (Bac. lacticus) aus dem mittleren Dünndarm von Maischeagar (p_H 5,9), 6 Tage alt. Vergr. 1 : 650.

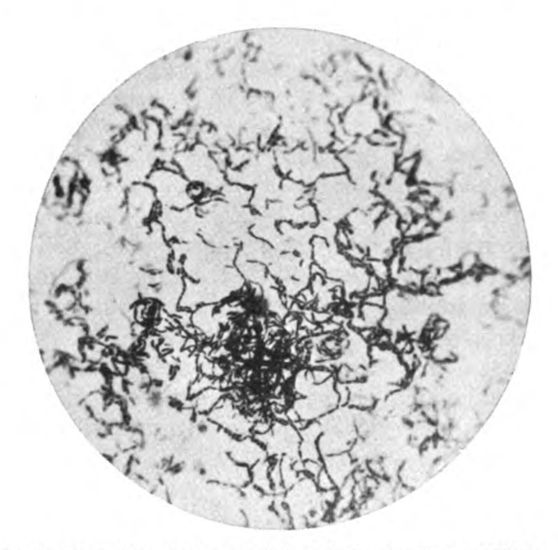


Abb. 6. Knäuelartig verschlungene und Scheinfäden bildende Milchsäurekurzstäbchen aus dem Ileum. Kultur aus flüssiger Maische (p_H 6,0), 7 Tage alt. Vergr. 1:650.

ausgezogen und zugespitzt und an den entgegengesetzten, zusammenliegenden Enden etwas abgeplattet sind (Abb. 10). Vielfach bilden sie auch kurze Ketten. Sie sind unbeweglich und haben keine Sporen. Sowohl Kokken wie Stäbchen verflüssigen die Gelatine nicht.

Gemeinsam ist ihnen die Bildung von Milchsäure in zuckerhaltigen Medien. Beide Arten gehören zu den Milchsäurekeimen. Trotzdem es kaum eine



Abb. 7. Lange, korkzieherartig gewundene Milchsäurebakterien. Essigsäure-Traubenzuckeragar (p_H 5,5), 8 Tage alt. Vergr. 1 : 650.

Mikrobenart gibt, die keine Milchsäure, wenn auch nur in Spuren bildet, so bleibt es dennoch erlaubt, sie als eine besondere Gruppe abzutrennen, deren Vertreter fast nur oder auch nur in der Hauptsache Milchsäure bilden, wenn man überhaupt eine Klassifizierung der Kleinlebewesen nach ihrer Funktion gelten lassen will. Streng bakteriologisch wird man dabei der einen oder anderen Art mehr oder weniger Gewalt antun

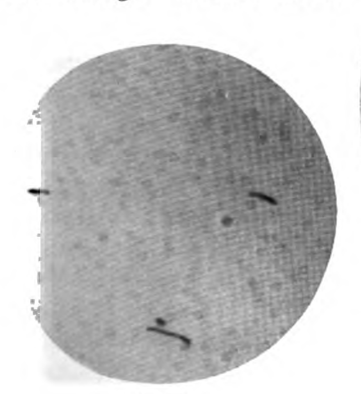


Abb. 8.

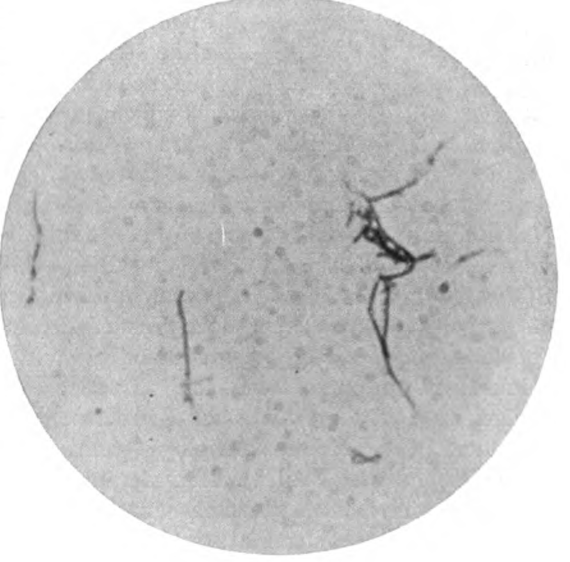


Abb. 9.

Abb. 8 und 9. Lange, schlanke Milchsäurestäbchen aus flüssiger Maische (p_H 6,0), 5 Tage alt. Vergr. 1 : 660.

müssen, um sie in ein Schema zu bringen; aber für die klinische Betrachtung steht die funktionelle Bedeutung der Bakterien im Vordergrund, wie im zweiten Abschnitt darzulegen sein wird. In der klinischen Bakteriologie sind die Milchsäurebakterien verhältnismäßig stiefmütterlich behandelt worden, wohl deswegen, weil sie nur wenige Beziehungen zur Klinik hatten.

Ihre Nomenklatur ist völlig verwirrt (Löhnis, Scholl, Lehmann-Neumann, Heim); es ist deshalb notwendig, etwas ausführlicher darüber zu sprechen, da versucht werden muß, für die Klinik zumindest eine einheitliche, übersichtliche Benennung zu erreichen. Die Geschichte der Milchsäurebakterien ist mit der Geschichte der Milchsäuregärung der Milch aufs engste verknüpft. Das Verdienst, die Kenntnisse über das Wesen dieser Gärung sehr gefördert zu haben, gebührt in erster Linie Hueppe, der anfangs als alleinigen Erreger der Milchsäuregärung in der Milch den Bacillus acidi lactici bezeichnete, später aber selbst noch andere Bakterien beschrieb, die von dem Bact. acidi lactici verschieden sein sollten. Leichmann und Weigmann bezeichneten dann das fakultativ anaerobe Bacterium lactis acidi als den ständigen Erreger der freiwilligen Milchgerinnung, das besonders bei der Säuerung des Rahms tätig sei und sich in den untersten Schichten der Milch aufhalte, während der Bacillus acidi lactici vermöge seines größeren Luftbedürfnisses an der Oberfläche wachse. In Wirklichkeit ist aber der Hueppesche Bacillus nur ein verhältnismäßig seltener und ganz nebensächlicher Begleiter der Milchsäuregärung und identisch mit dem zuerst von Escherich beschriebenen Bact. lactis aerogenes (Kruse). Als nun Lehmann und Neumann das Bact. lactis acidi Bact. Güntheri, Kruse dasselbe Bacillus lacticus benannte und schließlich Leichmann einen gänzlich verschiedenen auch milchsäuregärungserregenden Mikroorganismus — den langen Milchsäurebacillus — als Bacillus lactis acidi bezeichnete, war die Verwirrung vollständig. Außer bei der Gerinnung der Milch sind Milchsäurebakterien noch bei der Säuerung anderer, auch für den Menschen wichtiger Nahrungsmittel beteiligt, so von Sauerkohl, Gurken, Rüben, Mais, Kartoffeln, von Sauerteig, Käse, Preßhefe und Bier. Alle in diesen Medien gefundenen Stäbchen und Kokken, die zwar kulturell weitgehend übereinstimmen, sich gärungsphysiologisch aber doch verschieden verhalten, wurden ebenfalls mit verschiedenen Namen belegt. Bacillus acidi paralactici, Micrococcus lactis acidi, Bact. limbatus lactis acidi, Bact. casei, Micrococcus lactis acidi liquefaciens usw. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, gleiches zu vereinen, und besonders in der Milchbakteriologie stellte man zwei Typen als Kollektivarten auf (Weigmann, Violle). In erster Linie ist es jedoch Kruse zu verdanken, daß auch in der medizinisch-bakteriologischen Literatur eine weitgehende Klärung und Sichtung Platz griff. Er wies darauf hin, daß die meisten der genannten Mikroorganismen in ihren hauptsächlichen Eigenschaften übereinstimmen, daß sie aber nicht als Bacillen bezeichnet werden dürfen, weil sie echte Streptokokken sind und dem Pneumococcus lanceolatus sehr nahe stehen. Er



Abb. 10. Streptococcus lacticus aus dem oberen Dünndarm (Enterococcus) von Maischeagar (p_H 5,9), 6 Tage alt. Vergr. 1 : 650. (Abb. 3—10. Aus v. d. Reis: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 387. 1922.)

faßte sie unter dem Namen Streptococcus lacticus (Streptococcus lactis, Heim) zu einer Gruppe zusammen, in die auch der Pneumokokkus, Streptococcus pyogenes, Enterococcus Thiercelin (Darmstreptokokken) = Micrococcus ovalis Escherich = Streptococcus enteritidis Hirsch-Liebmann gehören. Gemeinsam ist ihnen die Gramfestigkeit, die Vorliebe für Anaerobiose und der Mangel an Peptonisierungsvermögen, während das Säurebildungsvermögen wechselt. Die übrigbleibenden wahren Bacillen werden in weitere zwei, die zweite und dritte Gruppe, eingeteilt. Der zweiten gehören die langen Milchsäurebacillen an, für die Kruse den Namen Bact. lacticus vorschlägt. Sie vereinigt in sich hauptsächlich Mikroorganismen der Brennereimaische und des Weißbieres, weniger der einheimischen Milch, als besonders ausländischer Milchprodukte wie Yoghurt (Bac. bulgaricus), Kefir (Bac. caucasicus), Mazun (Bac. Mazun) und des Käses (Bac. casei Freudenreich und Leichmann). Weiterhin sind noch die Bacillen, die sich auch in Magen, Darm und Scheide von Menschen und Tieren finden, hinzuzurechnen: Bac. acidophilus (Moro), bifidus (Tissier), Bac. Boas-Oppler, Bac. gastrophilum (Lehmann-Neumann) und Bac. vaginalis (Doederlein). Sie sind alle grampositiv, unbeweglich, nicht sporenbildend, wachsen oft in Fäden oder Ketten, verflüssigen die Gelatine nicht, bevorzugen größtenteils Temperaturen von 40° bis 50° C, Gasbildung fehlt gewöhnlich. Sie bilden in der Hauptsache Milchsäure, verhalten sich den Mono- und Disacchariden gegenüber in einigen nicht allzu wesentlichen Punkten unterschiedlich. Ob sie auch aus Eiweiß Milchsäure bilden können, muß noch festgestellt werden. Der dritten Gruppe werden die gramnegativen Keime Bact. lactis aerogenes und coli commune zugerechnet, außerdem noch die Stäbchen der Typhus-Dysenteriegruppe. Hier finden wir reichliche Gasbildung und ein Zurücktreten der Milchsäure hinter anderen sauren Produkten. Häufig fehlt überdies die Milchsäure ganz. Schließlich trennt Kruse als vierte Gruppe die der Säurelabbildner von Gorini ab. Sie ist, wie Kruse selbst erwähnt, die am wenigsten natürliche und umfaßt verflüssigende Streptokokken (Str. coli gracilis Escherich, Staphylococcus pyogenes, Streptokokken und Sarcinen aus Käse, Bact. cloacae, Proteus vulgaris, Heubacillen und sogar die Buttersäurebacillen). Die technische Bakteriologie hat die Einteilung im Gegensatz zu dem Kruseschen System ihren Bedürfnissen angepaßt und unterscheidet brauchbare und unbrauchbare Pilze, je nach der Art des Gärbetriebes. Als echte Milchsäurebakterien bezeichnet man im Gärungsgewebe alle Arten, die nur Milchsäure bilden, als flüchtige Säuremilchsäurebakterien jene, die außerdem Alkohol, Kohlensäure, Essigsäure und Ameisensäure bilden. Sie werden auch gärende Arten genannt. Im Molkereiwesen hat man ähnliche Einteilungen getroffen, man unterscheidet echte und fakultative Milchsäurekeime.

Die Darmbakteriologie steht vor der Aufgabe, die Milchsäurepilze des Intestinaltractus in diese Systeme einzuordnen, in erster Linie aber Gruppen herauszuheben, die in ihren für die Verdauungsvorgänge bedeutsamen Funktionen übereinstimmen und für diagnostische und therapeutische Zwecke nutzbar und bequem sind. So glaube ich die dritte Gruppe von Kruse, die gramnegativen, plumpstäbchenförmigen, mit dem Koli verwandten gasbildenden fakultativen Milchsäurekeime, deren Vertreter das Bact. lactis aerogenes (= Bact. acidi lactici Hueppe) ist, und die auch im Dünndarm vorkommen,

völlig abtrennen zu müssen. Bei ihnen steht nicht die Milchsäure-, sondern die Essigsäurebildung im Vordergrund, und auch ihr Verhalten den Eiweißkörpern der Nahrung gegenüber ist ein ganz anderes als das der wirklichen Milchsäurekeime. Vor allem nach ihrer Gerinnungsfähigkeit, ihrem Säuerungsvermögen, ihrer Gasbildung und ihrem Temperaturbedürfnis können wir die im Dünndarm vorkommenden grampositiven Milchsäurebakterien in zwei Gruppen einteilen, die unseren Ansprüchen genügen dürften.

Zu den ersten rechnen wir die Kokkenformen, die unter dem Namen Streptococcus lacticus zusammengefaßt werden. Zu ihr gehören auch die Enterokokken (Thiercelin), Streptococcus enteritidis (Hirsch-Liebmann) und Micrococcus ovalis bezeichneten Milchsäurestreptokokken des Darms.

Die zweite Gruppe der Milchsäurestäbchen (Bact. lacticus) umfaßt die übrigen grampositiven Lang- und Kurzstäbchen, die sich im Darm finden und — wie schon bei der Kruseschen Einteilung erwähnt wurde — die in den orientalischen gärenden und säuernden Getränken sowie im Sauerfutter und in Käse auftretenden Milchsäurebakterien.

Beiden Gruppen gemeinsam ist das Fehlen der Gasbildung beim Zersetzen des Zuckers und bei der Milchgerinnung, der Mangel an diastatischem Vermögen und die Bevorzugung anaeroben Wachstums:

Tabelle 1.

	Sammelart I Milchsäurestreptokokken (Streptococcus lacticus)	Sammelart II Milchsäurestäbchen (Bacillus lacticus)
Wachstum	Fakultativ anaerob. Anaerob besser	Fakultativ anaerob. Anaerob besser
Gerinnung der Milch . . .	Von unten her	Tritt sehr spät ein oder fehlt
Koagulum	Gleichmäßig weiß, ohne Gasblasen	Gleichmäßig weiß, ohne Gasblasen
Temperaturoptimum . . .	25—37° C	40—50° C
Säuerung der Milch . . .	In 24 Stunden	Langsam
Gasbildung in Zuckerlösungen und Milch	Fehlt	Fehlt

Sie unterscheiden sich in physiologischer Beziehung vor allem in ihrem Temperaturoptimum, das bei den Bacillen höher liegt als bei den Streptokokken und in ihrer Gerinnungsfähigkeit der Milch gegenüber. Der ersten Gruppe habe ich die Enterokokken der Sammelart Streptococcus lacticus zugerechnet, übereinstimmend mit einigen Autoren (Bessau und Bossert, Kruse, Sittler), während andere (H. Schmitz, Bogendörfer) sie als selbständige Species auffassen. Ohne hier auf genaue bakteriologische Versuche einzugehen, muß nach meiner Ansicht daran festgehalten werden, daß die Gruppe Streptococcus lacticus zu den echten Streptokokken gehört, die den Pneumokokken sehr ähnlich sind, aber viele Abarten bilden können. Eine scharfe Trennung von den Enterokokken einerseits, wie sie hauptsächlich Thiercelin und H. Schmitz gefordert haben, und dem Streptococcus pyogenes andererseits ist nach Ansicht von Jehle, Pigeaud, Heinemann, Puppel, Flatzek, Hilgers nicht möglich, weil unter natürlichen Verhältnissen alle Übergänge zwischen ihnen

vorkommen und unter künstlichen die Variabilität eine erhebliche ist. Dagegen weist Heim daraufhin, daß eine solche Abgrenzung bei Verwendung der Lackmusmilch zweifellos durchführbar ist. Eine Nachuntersuchung wird die Richtigkeit dieser Behauptung leicht beweisen. Die Bacillen der zweiten Gruppe umfassen ebenfalls verschiedene Arten von Bakterien (Hohenadel, Kühl, Arkwright, Ayers, Johnson und Mudge, Virtanen, Lumière), die bei Erwähnung der Kruseschen Einteilung schon genannt und im allgemeinen charakterisiert wurden. Am wichtigsten dürfte die Erkenntnis sein, daß auch die von der Darmbakteriologie des Säuglings her bekannten Bac. acidophilus und bifidus in diese Gruppe gehören (Kruse, Jötten, Pasch), wenngleich sich beide in ihrem Gärvermögen und in dem Sauerstoffbedürfnis nicht unwesentlich unterscheiden. Ihre völlige Identität wird im Gegensatz zu Rodella und Küthe von anderen Autoren (Kruse, Moro, Basten, Latzel, Zeißler und Käckell) bestritten. Jedenfalls dürfte es sich um eine nahe Verwandtschaft handeln. (Literatur über Bac. acidophilus und bifidus bei Moro, Finkelstein, Cippolina, Rodella, Tissier, Sittler, Cahn, Kuntze, Mereshkowsky, Weiß, Basten, Bjelloussow, Jacobson, Imgano, Lauter, Naujoks, Berthelot, Bertrand, Kendall, Latzel, Rettger, Rach und v. Reuß, Blühdorn, Küthe, Kling, Noguchi, Adam, Zeißler und Käckell, Cruikshank und Berry). In die gleiche Gruppe gehört ein mit den Namen Bac. Boas-Oppler oder Bact. gastrophilum L. u. N. belegtes langes Milchsäurestäbchen, dessen Abtrennung und Sonderstellung nicht mehr berechtigt erscheint. Die Versuche, welche mich zu dieser Ansicht führten, sind noch nicht publiziert. Auf Nährböden, auf denen sie keine Milchsäure bilden, entstehen durch raschere Teilung kürzere Formen (Kaufmann und Schlesinger, Strauß und Bialacour, Sandberg, Sternberg, Latzel, Henneberg, Rudinger, Sick, Rodella).

d) Die gramnegativen Keime.

Im Gegensatz zu der ausführlichen Besprechung der grampositiven Dünndarmbewohner kann die gramnegative Flora etwas kürzer behandelt und auf das hier Interessierende beschränkt werden, weil es sich um Arten handelt, die in der medizinischen Bakteriologie schon genau bearbeitet sind. Abgesehen von zufälligen, nicht konstanten Befunden (Bact. fluorescens, pyocyaneus usw.) besteht sie normalerweise aus Bact. coli commune und Bact. lactis aerogenes (= Bact. acidi lactici Hueppe, coli immobilis). Die Verteilung dieser beiden nahen verwandten Arten im Dünndarm ist in der Norm keineswegs eine regellose, sondern wir finden von oben nach unten eine Abnahme der Aerogenes- und eine Zunahme der Kolibakterien. Die seltenen gramnegativen Bakterien im oberen Dünndarm sind fast ganz ausschließlich Lactis aerogenes-Keime, die auch noch im mittleren Abschnitt bedeutend die Kolikeime überwiegen, die nun ihrerseits nach unten hin an Zahl zunehmen. Die strenge Unterscheidung zwischen den beiden Mikroorganismen mag etwas gezwungen erscheinen, und es muß zugegeben werden, daß in Grenzfällen die Differenzierung Schwierigkeiten macht, die gelegentlich unüberwindlich sind. Für unser Endziel, den Einfluß der Bakterien auf die Verdauungsvorgänge im gesunden und kranken Darm kennen zu lernen, ist aber die Trennung schon aus dem Grunde von Nutzen, weil ihr Säurebildungsvermögen aus Kohlenhydraten und ihre Angriffsfähigkeit den Eiweißkörpern, einschließlich dem Kasein der Milch gegenüber,

ein differentes ist. Aerogenes bildet mehr Milch- als Essigsäure, während Koli mehr Essigsäure (70% flüchtige, 30% nicht flüchtige Säure) liefert und auch Eiweiß resp. Pepton kräftig spaltet, wobei die Anwesenheit von gärfähigem Material und die Acidität des Nährbödens eine Rolle spielen (Schiff und Kochmann). Gemeinsam ist beiden Arten die reichliche Entbindung von Gas aus verschiedenen Zuckerarten. Speziell die Aerogeneskeime sind meistens sehr kräftige Gasbildner. Dadurch unterscheiden sie sich sehr scharf von den nichtgasbildenden Milchsäurekeimen, so daß es mit Rücksicht auf die oben angeführten Besonderheiten wohl gerechtfertigt erscheint, sie von diesen abzutrennen und trotz ihrer Vielgestaltigkeit als Koli-Aerogenesgruppe zu sondern. Bei der bakteriologischen Differenzierung ist weiterhin auf einige Merkmale zu achten, die in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind. Sie erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, die in den Lehrbüchern der Bakteriologie zu finden ist, sind aber zur ersten schnellen Orientierung geeignet.

Tabelle 2.

	Bact. lactis aerogenes	Bact. coli commune
Form	Plump, dicker als Koli, Beimengung fadenartiger Stäbchen, oft Scheinfäden	Plump, mittelgroß
Kapseln	Häufig	—
Beweglichkeit	—	+
Kolonien	Saftig, schleimig, kuppenförmig	Trocken, flach
Endo	Schwächer gerötet, Kolon. saftig, schleimig, halbkugelig	Stark gerötet, Kolon. oft Metallglanz
Gasbildung	Viel Gas $H \gtreqless CO_2$	Weniger Gas $H > CO_2$
Milch	Gerinnung, starke Gasbildung, klumpige Ausscheidung des Caseins, Serum nicht immer klar.	Gerinnung, schwächere Gasbildung, mehr oder minder starke Ausfällung des Caseins. Serum klar

Mit Rücksicht auf Befunde, die wir im erkrankten Darm erheben können, ist es empfehlenswert, bei der Klassifizierung der gramnegativen Bakterien ihr proteolytisches Vermögen zu untersuchen. Koli und Aerogenes verflüssigen nicht, wohl dagegen ein ihnen sehr ähnliches Stäbchen, das zu den Säurelabbildnern (Caseasebakterien) gehört, das Bact. cloacae.

e) Anaerobier.

Obligate Anaerobier habe ich trotz Verwendung der besten Züchtungsmethoden (Schattenfroh, v. Hibler, Hall, Debono und besonders Zeißler) bislang, ebenso wie Bogendörfer und Goldman, im normalen Dünndarm nicht nachweisen können.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß der ingestafreie Dünndarm des Gesunden eine obligate Flora enthält, deren Verteilung eine streng geregelte ist. Sie besteht aus Milchsäurekeimen, die den Kollektivarten Streptococcus und Bacillus lacticus angehören, und aus Koli-Aerogeneskeimen. Die Annahme einer eigenen Flora ist auch von anderen Autoren bestätigt worden (Bogendörfer, Goldman, W. Löhr), die sie ebenfalls

sehr artenarm fanden. Bogendörfer züchtete grampositive Stäbchen und lanzettförmige Diplokokken, die er als Enterokokken und lange Milchsäurebacillen bezeichnete, und Bact. lactis aerogenes, aber keine echten Kolikeime. Außerdem isolierte er Heubacillen, die er als obligate Bewohner ansieht, worin ich ihm aber auf Grund meiner Untersuchungen nicht folgen zu dürfen glaube. Untersuchungen während des Verdauungsaktes ergaben natürlich ein ganz anderes Bild; neben den Dünndarmbewohnern fanden sich dann noch fremde Keime wie Kokken, Kettenkokken, Tetragenus und Spirillen. Im Gegensatz zu Aronovitch, Coleman und Einhorn, die außer Milchsäurestäbchen, -kokken und Koliarten noch Staphylokokken, Streptokokken, Hefearten, grampositive Sporenträger gewannen — allerdings ohne anzugeben, ob es sich um den leeren Dünndarm handelt —, stimmen die Befunde von Goldman im wesentlichen mit denen des Verfassers überein. Auch sie stellte eine Abnahme der grampositiven Keime und eine Zunahme der gramnegativen von oben nach unten fest. Anaerobier wurden ebenfalls nicht gefunden, dagegen sporentragende Aerobier mit proteolytischem Vermögen. Im großen ganzen scheint somit — außer Aronovitch, Coleman und Einhorn — eine einheitliche Ansicht über die Art der Bakterienvegetation im leeren Dünndarm gesichert zu sein, wobei noch besonders hervorgehoben werden muß, daß das Bact. coli commune nicht in den oberen Abschnitten vorkommt (Mutch).

3. Züchtungsmethoden.

Für die direkte Kultur der Darmbakterien und ihre Reinzüchtung genügen die bekannten Nährböden nicht in allen Fällen. Versuche, in dieser Richtung Vervollkommnungen und Fortschritte zu erzielen, führten zu weitgehendsten Variationen in der Wahl der Medien (v. Streit, Escherich, Moro, Kuisl, Weiß, Hammerl, Matzuschita, Mac Neal, Ward, Latzer und Kerr, Strasburger), die sich allerdings in der Hauptsache auf Gewinnung der Bakterien aus den Faeces beschränkten. Weitere Kultursubstrate für die Gewinnung der den Kinderdarm bewohnenden Keime finden sich bei den Autoren, die gelegentlich der Besprechung der Acidophilus- und Bifidusbakterien zitiert wurden. Für die Züchtung der Dünndarmkeime ist es wünschenswert, eine möglichst kleine Auswahl solcher Nährböden zu verwenden, die eine optimale H-Ionenkonzentration und eine Auswahl an Nährstoffen bieten, die ihrem Verwendungsstoffwechsel am besten angepaßt sind. Jeder bakteriologisch Geschulte wird natürlich wissen, daß nicht nur ein Weg zum Ziel führt, aber es bleibt dennoch wünschenswert, ein Schema aufzustellen, wenn es auch den Stempel einer gewissen Einseitigkeit nicht verleugnen kann.

Für die Züchtung der Milchsäurekeime bietet nach meiner Erfahrung die Getreidemaische (Rohfruchtmaische), besonders die Malz-Roggenmaische die günstigsten Bedingungen, sowohl in der Form von flüssiger Maische als von Maischeagar, beide mit oder ohne den üblichen Peptonzusatz. Die notwendigen Materialien — geschrotenes Darrmalz und Roggenschrot — sind in jeder Getreidehandlung oder Brauerei zu beschaffen. Über die nähere Anweisung zur Herstellung von Maischenährböden siehe den Beitrag des Verfassers im Handbuch von Abderhalden. Die H-Ionenkonzentration dieser Nährmedien beträgt gewöhnlich $p_H = 6,2$. Zur Pufferung können vor der Sterilisation

pulverisierte Kreide, Marmorstückchen (in flüssiger Maische) oder 0,3 g % NaCl + 0,2 g % sekundäres Natriumphosphat zugesetzt werden. Die Maischenährböden sind nicht volldurchsichtig; ist eine Klarheit derselben erwünscht, so kann eine blanke Würze ($p_H = 5,9$) erzielt werden, wenn der Roggenzusatz unterbleibt. Durch Zusatz von Agar oder Gelatine wird Würzeagar oder Würzegelatine gewonnen. Ein günstiges Wachstum ist auch in gewöhnlichen Abkochungen von Lebensbaumblättern (Thuja occidentalis) ($p_H = 6,2$ und von Himbeerblättern (Rubus Idaeus) ($p_H = 5,2$) zu erzielen, die auch zu Lebensbaumblätter- und Himbeerblätteragar verarbeitet werden können. Hefewasser bietet keinen besonderen Vorteil, ebenso wenig Milch und Molkenbouillon (Cheplin und Rettger), die allerdings für die Anreicherung der Reinkulturen zu therapeutischen Zwecken sehr wertvoll sind. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß diese Kulturmedien bei der Züchtung der grampositiven Dünndarmflora durchweg günstiger sind als die folgenden: Essigsäurebouillon und -agar, Milchagar nach Eijkman oder Kuntze, Cohendy-Nährböden, Caseinagar (Mac Donell), Vollmilch-Fleischextraktagar (Watson), deren kurze Erwähnung deshalb genügt. Als das geeignetste Mittel, die Milchsäurestreptokokken von anderen Streptokokken zu unterscheiden, kann in Übereinstimmung mit Heim die Lackmusmilch empfohlen werden (Zusatz von 7% Lackmustinktur zur Milch). Sie wird durch eine Reduktase der Milchsäurestreptokokken binnen 7—17 Stunden elfenbeinweiß, nur die oberste Zone bleibt bläulich. Dann tritt eine Rötung auf, die in den folgenden Tagen nach unten fortschreitet. Streptokokken anderer Herkunft färben die blaugefärbte Milch niemals zuerst weiß und dann rot (Heim)!

Die Züchtungsbedingungen für die gramnegativen Keime sind zu bekannt, als daß sie hier besonders erwähnt werden müßten. Nur ein neueres amerikanisches Verfahren (Winslow und Doloff) verdient Beachtung, da es in gewissem Umfang eine schnelle Differenzierung der verschiedenen Koliarten ermöglicht. Es beruht auf der verschiedenen Widerstandsfähigkeit dieser Mikroben gegenüber Gentianaviolett und Brillantgrün, die zu Lactosegalle (5%ige Ochsengalle oder cholsaures Natrium Merck in Lactosebouillon) und Lactosebouillon (8 g Bouillon und 10 g Lactose auf 1 Liter Aqua dest.) zugesetzt werden. Die Farbstoffe werden in 1%igen Stammlösungen vorrätig gehalten, Brillantgrün in Wasser, Gentianaviolett in Alkohol. In der folgenden Tabelle sind die Konzentrationen der Farblösungen zusammengestellt, bei denen ein Wachstum der Keime aufhört:

Tabelle 3.

Bakterien	Lactosebouillon		Lactosegalle (bis p_H 8)	
	Gentianaviolett	Brillantgrün	Gentianaviolett	Brillantgrün
Bact. coli a)	1 : 50 000	1 : 1 000 000	1 : 1000	1 : 1000
Bact. coli b)	1 : 10 000	1 : 500 000	1 : 1000	1 : 1000
Bact. aerogenes. . .	1 : 5 000	1 : 100 000	1 : 1000	1 · 500

Bemerkenswert ist die größere Resistenz der Aerogeneskeime gegenüber den Farblösungen (besonders in Lactosebouillon) im Vergleich zu den Koliarten!

Für die Gewinnung etwaiger obligater Anaerobier empfiehlt es sich, die Vorschriften Zeißlers zu befolgen und in der Hauptsache Blutbouillon, Leberbouillon, Hirnbrei, verdaute Bouillon und Traubenzuckerblutagar zu verwenden. Außerdem kommen noch Adambouillon (Hämatin-Milchzucker-Marmor-Bouillon), siedende flüssige Maische oder Würze und koaguliertes Rinderserum (Capone) in Frage.

4. Bakterienzählung.

Untersuchungen über die Bakterienmenge im menschlichen Dünndarm liegen bislang von Bogendörfer und Goldman vor. Der Dünndarmsaft Darmgesunder enthält nach Bogendörfer meistens relativ wenig Keime, doch kommen große Schwankungen vor, die zum Teil vielleicht auf die unvermeidlich ungenaue Zählmethode zu beziehen sind. Als obere Grenze der Norm werden 5000 Keime pro 1 ccm angenommen. Das Verteilungsschema der Bakterien ist mit Hilfe der Schlauchventilmethode aufgestellt worden, kann daher nur mit Reserve verwertet werden, weil die einfache Messung des Pylorusabstandes der Olive nicht zur Lokalisation genügt (s. S. 108). Die Goldmanschen Zahlen sind weit größer, schwanken aber noch mehr. Es fanden sich im Jejunum zwischen 100 und 100 000 Keimen im Kubikzentimeter, wobei die höheren Zahlen in den tieferen Abschnitten gefunden wurden. Die ziffernmäßige Erfassung der Mikrobenzahl dürfte demnach noch nicht als gelungen bezeichnet werden. Es ist dies auch kaum zu erwarten, da mit Hilfe der Darmpatronen- und ähnlicher Methoden immer nur eine kleine Probe entnommen werden kann und somit nur Verhältniszahlen gewonnen werden. Als feststehend darf aber anerkannt werden, daß der leere Dünndarm im Gegensatz zum Dickdarm relativ keimarm ist und daß die Zahl der Mikroben in den unteren Partien wächst. Der Befund intra vitam deckt sich also, besonders in bezug auf die Zunahme, mit den Angaben der Autoren, die an der Leiche arbeiteten oder Fistelinhalt untersuchten (Geßner, Mac Neal und Chace; Mac Neal; Mac Neal, Ward Latzer und Kerr, A. Klein, Cushing und Livingood, Dupré, Bordas, Bovet, Feigen, Macfadyen, Nencki und Sieber, Jakowski. S. a. bei Borchers).

5. Die Autodesinfektion.

Wie ist es nun zu erklären, daß trotz täglicher Einfuhr der verschiedenartigsten Bakterien in großer Zahl mit der Nahrung die Keimbelegschaft im leeren Dünndarm so spärlich ist, während vom Coecum ab eine überaus üppige Vegetation gefunden wird? (Sucksdorff, Lissauer, Sato, Hesse, Berger und Tsuchiya). Im Magen wird zwar durch die bactericide Kraft der Salzsäure die Zahl der fakultativen Keime dezimiert, doch hat gezeigt werden können, daß die Einwirkungsmöglichkeit und der Effekt der Salzsäure in vivo beschränkter ist (van der Reis), als bisher auf Grund von Vitroversuchen angenommen wurde. Während W. Löhr diese wiederholt bestätigte Feststellung auf Grund von Untersuchungen bei Operationen ablehnt, kommt Meyeringh, der die Verhältnisse ebenfalls bei Operationen studierte, zu demselben Ergebnis. Eine recht große Anzahl von Bakterien gelangt noch mit dem Speisebrei lebensfähig in das Duodenum. Der Speisebrei durcheilt den Dünndarm in

verhältnismäßig kurzer Zeit und es liegt nahe anzunehmen, wie es auch Escherich, Moro und Bessau und Bossert auf Grund ihrer Studien im Säuglingsdarm tun, daß sich der Dünndarm durch die „resorbierenden, sezernierenden und motorischen Funktionen“ mechanisch von den Keimen reinigt, die dort nach dem Durchgang des Speisebreies zurückbleiben. Die Annahme einer mechanischen Reinigung würde von vornherein zweifellos sehr einleuchtend sein, wenn beim Erwachsenen nicht eine konstante Besiedlung vorhanden wäre, die also jedesmal den mechanischen Faktoren Widerstand leisten müßte. Dieser Ansicht stehen die Befunde anderer Autoren gegenüber, die an einer besonderen bakterienhemmenden Funktion des Dünndarms festhalten. Sie gründen sich auf Tierversuche, die aber zu keiner endgültigen Klärung führten (Kleinschmidt). Nach Kohlbrugge, dem das Verdienst gebührt, als erster auf dieses besondere Verhalten des Darms hingewiesen zu haben, soll der Darmsaft derart bactericid wirken, daß er eine Autosterilisation des Dünndarms — der Ausdruck wurde von ihm geprägt — bewirkt. Für die Desinfektionskraft des Darmsaftes sprachen sich noch Landsberger, Popoff, Kuisl, Pawlow, Distaso, Cadéac und Bournay und Medowikow aus. Dagegen wurde allgemein ein bactericider Einfluß von Pankreassaft (Macfadyen, Falk, Leubuscher, Sigwart, Nencki, O. Groß) und Galle (Rolly und Liebermeister, van der Reis) allein und gemischt, abgelehnt. Andere Untersucher betonten, daß weder der Darmsaft rein, noch in Gemisch mit Galle und Pankreassaft in Betracht kommt, sondern daß es sich vielmehr um bactericide Substanzen handle, die vom lebenden Epithel der Darmschleimhaut sezerniert würden, oder um Fähigkeiten der lebenden Darmwand selbst (Schütz, Rolly, Rolly und Liebermeister, Wollmann, Brudzinski, Lindemann). Versuche am Menschen, die mit Hilfe der Darmpatronenmethode angestellt wurden (Ganter und van der Reis), taten dar, daß die oberen Dünndarmpartien in der Tat imstande sind, eingebrachte darmfremde Keime an Ort und Stelle zu hemmen resp. abzutöten, und zwar nicht nur während des Durchganges des Speisebreies, sondern auch im Hungerzustand. Bemerkenswert ist, daß auch solche Keime vernichtet werden, die zwar darmeigen sind, aber normalerweise erst in tieferen Abschnitten wuchern. Die Keimvernichtung geht natürlich nicht so weit, daß nun auch alle Keime, die sich etwa im Innern des den Darm passierenden Speisebreies befinden, unbedingt abgetötet werden müßten. Es handelt sich jedenfalls um eine wirkliche Bakterienhemmung und nicht um einen Abtransport der Bakterien in tiefere Darmabschnitte, weil durch die Versuchsanordnung sowohl der Einfluß der Peristaltik als auch die Möglichkeit der Fortschwemmung durch die Sekretionsprodukte ausgeschaltet war. Da aber der Dünndarm auch im ingestafreien Zustand nicht keimfrei ist, handelt es sich, streng genommen, nicht um eine Autosterilisation, sondern um einen Selbstschutz des Dünndarms gegen die Keime, die normalerweise seiner Schleimhaut nicht angepaßt sind und unter Umständen schädigend wirken können. Es ist deshalb angebrachter, statt von einer Autosterilisation von einer Autodesinfektion des Dünndarms zu sprechen. Die Ansicht Metschnikoffs, der die Bactericidie des Dünndarms durch phagocytierende Leukocyten erklärt, die aus den Lymphfollikeln der Darmwand auswandern, können wir nicht bestätigen. Es ist auch unwahrscheinlich, daß bactericide Stoffe aus dem Blut eine Rolle spielen, weil

die Kraft nur den oberen Darmabschnitten eigen ist und bei Tierversuchen (Rolly und Liebermeister) gefunden wurde, daß keine Herabsetzung der keimtötenden Fähigkeit eintritt, wenn die arterielle Blutzufuhr der Darmschlingen ausgeschaltet wird. Einen Antagonismus zwischen den obligaten Bakterien und den abgetöteten glaubten Ganter und v. d. Reis experimentell ausschließen zu können und kamen per exclusionem zu der Ansicht, daß nur die bakterienhemmende Kraft des Darminhaltes, insbesondere des Darmsaftes, zur Erklärung der Vernichtung der darmfremden Keime in den oberen Abschnitten des Dünndarms beim Gesunden übrig bleibe. In Verfolg dieser Ergebnisse konnte Bogendörfer lipoidartige, bakterienhemmende Stoffe im Dünndarmsaft und in den Dünndarmepithelien, aus denen sie stammen sollen, nachweisen, die er Bakteriostanine nennt (Fleming und Allison nannten ähnliche Stoffe Lysozyme. Siehe bei Brausnitz und van der Reis). Der hemmende Einfluß ist darmfremden Keimen gegenüber stärker als darmeigenen, doch werden z. B. Typhusbacillen wenig beeinflußt. In den unteren Dünndarmabschnitten verschwindet die bakterienhemmende Wirkung! Bogendörfer sieht die Bakteriostanine wohl mit Recht als die Ursache der beim Menschen und bei Tieren gefundenen Autodesinfektion und der wenig üppigen Dünndarmflora an. Die Autodesinfektion des Dünndarms dürfte eine wichtige Schutzvorrichtung des Körpers gegenüber den vielen Infektionsmöglichkeiten sein, die in erster Linie dem Darmkanal durch den bakterienhaltigen Speisebrei drohen. Diese Frage bietet der experimentellen Forschung noch insofern Interessantes, als die Bakterienverteilung im Intestinaltrakt der höheren Tiere — ganz abgesehen von niederen Tieren — eine unterschiedliche sein soll. Im Darm von Hunden und Kühen gleicht sie denen des Menschen, aber bei Kaninchen, Meerschweinchen und Vögeln findet sich bereits im Dünndarm eine ziemlich reiche Bakterienflora (Nencki, de Giaxa, Brotzu, Gilbert und Dominici, Klecki, Hanssen, Fischer, Kohlbrugge, Hahn, Moro und Klocmann, Schütz, Lindemann, Landsberger, Medowikow, Horn, Küthe, Rougentzoff, Huber u. a.). Es erhebt sich nun die Frage, ob die Bakteriostanine auch bei den Tieren mit reichlicher Dünndarmflora vorhanden und ausreichend stark sind, die darmfremden Mikroben fernzuhalten, oder ob sie fehlen und sich vielleicht auf diese Weise die üppige Besiedlung erklärt. Wie hält dann der Darm infektionsfähige Keime fern?

Die Autodesinfektion kann mit Hilfe von 1 cm langen, bei 150° sterilisierten Seidenfäden, an die die Testbakterien angetrocknet sind, geprüft werden. Die Fäden legt man in die Darmpatronen ein, bevor der Darminhalt eingesogen wird oder gibt sie in Reagenzgläser, denen der gewonnene Inhalt zugefügt wird. Die Patronen resp. Röhrchen bleiben 12—24 Stunden im Brutschrank. Die Fäden werden dann in physiologische Kochsalzlösung gebracht, im Schüttelapparat abgeschwemmt und die Schüttelflüssigkeit zu Guß- oder Spatelplatten verwendet. Die Zählung der Keime erfolgt nach den gewöhnlichen Methoden. Betreffs genauerer Technik siehe den Beitrag des Verfassers im Handbuch von Abderhalden. Bogendörfer hat eine Bestimmung angegeben, die sterilen Darmsaft benutzt. Die Sterilisierung des Darmsaftes ist zwar für die Erforschung des Ursprungs der Bakteriostanine zweifellos ein Fortschritt gewesen, für klinische Zwecke jedoch vermag ich darin keinen Vorzug zu sehen, weil nach den Befunden Bogendörfers die Darmkeime selbst Hemmungs-

stoffe enthalten und solche in ihr Kultursubstrat abgeben. Es können deshalb auf diese Weise Bakteriostanine dem Nachweis entgehen. Ob dieses rein theoretische Bedenken praktisch schwerwiegend ist, muß die weitere Entwicklung zeigen. Jedenfalls dürfen beide Verfahren zu empfehlen sein. Die Methodik gestaltet sich folgendermaßen:

Der Darmsaft, dessen H-Ionenkonzentration vorher bestimmt ist, wird durch ein eben noch keimdichtes de Haensches Filter (z. B. Nr. XX) geschickt und das Filtrat in verschiedener Menge Bouillonröhrchen zugesetzt, wobei jedes Glas die gleiche Flüssigkeitsmenge enthalten soll. Die Röhrchen werden, ebenso wie die Kontrolle, mit der gleichen Keimmenge beschickt. Die Bouillon hat die gleiche Wasserstoffzahl wie der Darmsaft. Nach bestimmten Zeitabschnitten wird die Keimzahl in den verschiedenen Kulturen durch Anlegen von Zählplatten bestimmt.

6. Die aktuelle Reaktion.

Einen weiteren Faktor für die Aufrechterhaltung einer normalen Dünndarmbesiedlung stellt die aktuelle Reaktion dar, die in jenen Abschnitten herrscht und deren Änderung einen weitgehenden Einfluß auf die Keimbelegschaft hat. Die Bestimmung der Wasserstoffzahl des Darminhaltes beim Lebenden unter den verschiedensten Verhältnissen konnte erst mit Hilfe der Darmpatronenmethode und ähnlicher Verfahren vorgenommen werden (van der Reis, van der Reis und Schembra, Bogendörfer, Long und Fenger, Myers und MacClendon; MacClendon, Bissel, Lowe und Meyer; MacClendon, Wetmore und Reynolds, Einhorn, Friedenwald und Sindler, Okada und Arai, MacClure, Montague und Campbell, Hudson und Parr). Wenn auch noch keine volle Übereinstimmung der Werte erzielt worden ist, was zum Teil seinen Grund in den verschiedenen Versuchsbedingungen haben mag, so ist doch festgestellt worden, daß die bisherige Anschauung über die Reaktionsverhältnisse irrig waren, daß die Reaktion im Darm keine stark lackmusalkalische (Literatur bei Hammersten, S. 384, Höber, S. 150/151 und Deloch), sondern eine saure ist. Der Übergang zu alkalischen Werten findet erst in den unteren Ileumschlingen statt. Im Mittel beträgt die Wasserstoffzahl im oberen Dünndarm $p_H = 6{,}287$, im mittleren p_H 6,46 und im unteren 6,792; der Streubereich liegt nach Serienuntersuchungen an 63 Normalpersonen im oberen Dünndarm zwischen p_H 5,9 und 6,6, im mittleren zwischen p_H 6,2 und 6,7 im unteren zwischen p_H 6,2 und 7,3 (van der Reis und Schembra), die $[H^+]$ ist demnach im Darm nicht so fixiert wie im Blut. Bei dem Durchgang des Speisebreies tritt natürlich eine Säuerung im Darm auf, die aber in relativ kurzer Zeit wieder zu Normalwerten abklingt.

Unsere Werte stimmen mit denen der zitierten amerikanischen Autoren im Prinzip durchaus überein. Im einzelnen liegen die Werte der Mehrzahl der Amerikaner mehr nach der sauren Seite. So finden MacClendon, Bissel, Lowe und Meyer im oberen Dünndarm Wasserstoffzahlen von $p_H = 4{,}5 - 5{,}1$, im unteren $p_H = 5{,}9 - 6{,}5$, Werte, die wir bei Untersuchungen, die sich über ein Jahr erstreckten, niemals gefunden haben. Die Bogendörferschen Zahlen liegen fast ausschließlich im alkalischen Bereich: $p_H = 7{,}2 - 7{,}4$ für die oberen und mittleren, $p_H = 6{,}8 - 7{,}0$ für die tieferen Abschnitte. Die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen glauben wir nach brieflichem Meinungsaustausch auf die Methode zurückführen zu dürfen, weil bei den letzten Werten die Ortsbestimmung ohne röntgenologische Kontrolle vorgenommen wurde.

Die Technik gestaltet sich verhältnismäßig einfach, da nach unseren Untersuchungen, die mit der Gaskette und der Michaelisschen Indikatorenmethode angestellt wurden, die Werte genügend übereinstimmen, um für klinische Zwecke die Indikatorenmethode als ausreichend genau empfehlen zu können. Da der Darmsaft relativ gut gepuffert ist und die Wasserstoffionenkonzentration sich nicht ändert, gleichgültig, ob die Darminhaltsproben unter Paraffinabschluß aufgefangen sind oder 1—2 Stunden ohne diesen Abschluß stehen bleiben, erübrigen sich besondere Vorsichtsmaßnahmen in dieser Richtung.

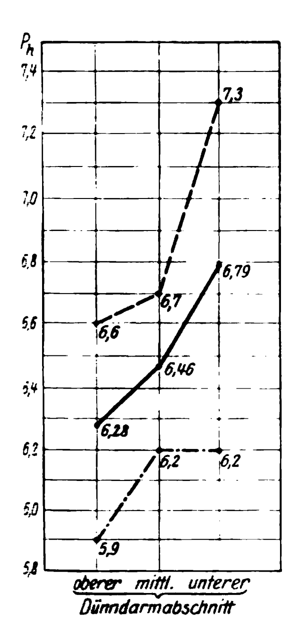


Abb. 11. Aktuelle Reaktion im ingestafreien, normalen Dünndarm. Nüchternwerte von 63 Normalpatienten. ——— Maximalwerte, —— Durchschnittswerte, —.— Minimalwerte.

Die Abhängigkeit der Bakterienflora des Darms von der Reaktion des Milieus ist in letzter Zeit durch eine Reihe von Arbeiten sichergestellt, welche die Beziehungen der Wasserstoffzahl des Nährbodens zu den verschiedenen Bakterien, ihren optimalen Lebensbedingungen und ihrer Abtötung durch eine bestimmte, für sie charakteristische H-Ionenkonzentration be-

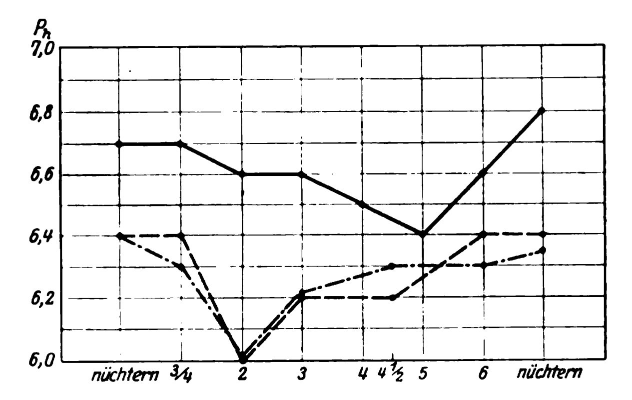


Abb. 12. Einfluß des Speisebreies auf den Ablauf der Reaktion. P_H im Dünndarm von Normalpatienten nach Einnahme von 200 g Mondaminbrei, 150 g Rübengemüse, 100 g Kartoffeln.
—.—oberer Dünndarmabschnitt,
——mittlerer „
——unterer „

handelten (Bruenn, Scheer, Adam, Dernby, Michaelis, Michaelis und Marcora, Clark, Cannon und Mac Nease, van der Reis). Es ist erwiesen worden, daß die Bakterien eine durch die Wasserstoffionenkonzentration mehr oder weniger engumgrenzte Wachstumszone und ein ziemlich scharf ausgeprägtes Wachstumsoptimum haben und daß sie außerhalb dieser Zone tiefgreifende Störungen der Vermehrungsfähigkeit, der Formbildung und des Stoffwechsels erleiden. Das H-Ionenoptimum bezeichnet Adam als die Eigenwasserstoffzahl der Bakterien. Die Reagensglasversuche lassen sich nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse übertragen, die in vivo maßgebend sind, zumal in vitro nachzuweisen ist, daß eine Beeinflußbarkeit einer Art durch die andere besteht. Auch ist bislang noch keine völlige Übereinstimmung zwischen den Ansichten der betreffenden Autoren erzielt worden; es ist jedoch schon möglich, auf Grund

der erzielten Ergebnisse zu einer befriedigenden Deutung der Verhältnisse zu gelangen. Ein Beweis für die Richtigkeit der Übertragung der Kulturergebnisse auf biologische Verhältnisse ist die verschiedene Resistenz der Keime aus der Typhus-Dysenterie-Koligruppe gegenüber dem Säuregehalt des Mageninhaltes (Bruenn, Scheer, van der Reis), und zwar, genauer gesagt, gegenüber dessen $[H^+]$.

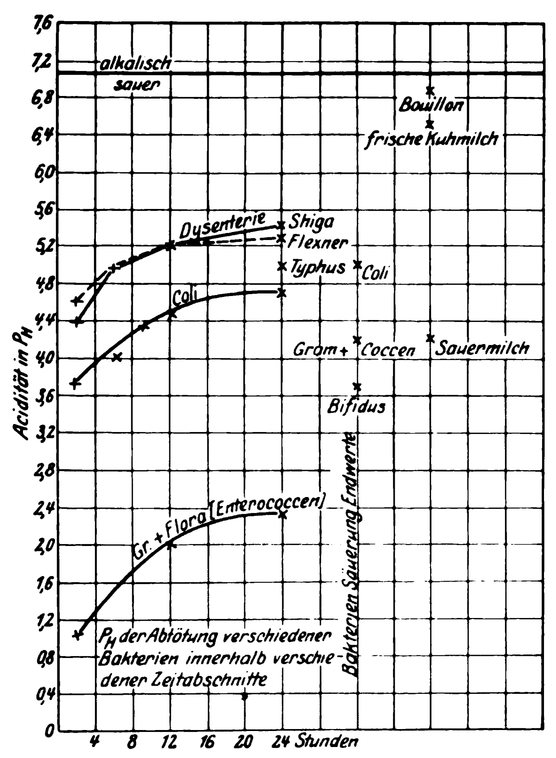


Abb. 13. Beziehungen der Darmbakterien zur Wasserstoffionenkonzentration. (Aus Scheer: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.-Bd. 33, S. 36. 1921.)

Tabelle 4.

Bakterienart	Obere Grenz-	Optimale	Untere Grenz-	Autor
	Konzentration			
Bact. coli	4,4	6,5	7,8	Dernby
	4,8	7,0	9,3	Scheer
	5,0	7,0	8,0	Adam
	4,6	6,8—7,0	8,0	van der Reis
Bact. bifidus	—	5,0—5,8	—	Adam
Bact. acidophilus . .	—	5—6	—	Adam
Bact. lacticus . . .	—	5,1—6,3	—	van der Reis

Ein Blick auf Tabelle 4 und Abb. 13 zeigt das Auseinandergehen der Ansichten, das sich zum Teil durch die Schwierigkeit erklärt, den Punkt zu bestimmen,

wo die Schädigung eines Bacteriums beginnt und die Unmöglichkeit, bei verschiedenen Arten gleiche Nährböden zu verwenden. Besonders die Werte von Scheer in Abb. 13 dürften zweifellos für die grampositive Flora und Koli zu weit nach der sauren Seite verschoben sein. In Tabelle 4 haben sich seine Werte für Bact. coli, die einer späteren Arbeit entnommen sind, weitgehend den übrigen genähert. Andererseits aber bietet sich vor allem auf Grund von Abb. 13 die Möglichkeit, die Verteilung der Dünndarmflora zu der aktuellen Reaktion des Intestinaltraktus in Beziehung zu bringen. Bact. coli, dessen H-Ionenoptimum bei einem höheren p_H liegt als das der Milchsäurekeime, findet sich erst in tieferen Darmabschnitten, was mit dem Verlauf der Reaktionskurve im Dünndarm (Abb. 11) übereinstimmt. Das Auftreten stark saurer Werte nach den Mahlzeiten, besonders im oberen und mittleren Dünndarm (Abb. 12), macht das Fortkommen von Koliarten, deren obere Grenzkonzentration p_H 4,4 — 5,0 ist, in jenen Bezirken unmöglich, während die grampositive Flora nach Tabelle 4 erst bei $p_H = 1,0$ abstirbt. Diese Verhältnisse gelten nur für die wirklichen Darmbewohner, nicht für die Keime, die mit dem Chymus den Darm passieren. Innerhalb des Chymus spielen sich bei der Zersetzung der Nahrung Vorgänge ab, die wir bisher noch nicht analysieren können. Für unsere Fragestellung, die über die Beziehungen der Reaktion des ingestafreien Darms zu der darmeigenen Vegetation Aufschluß geben soll, sind sie wahrscheinlich nicht von ausschlaggebender Bedeutung.

Eine Änderung der Reaktion im Darm, die bei bestimmten Darmkrankheiten zur Beobachtung kommt, geht stets mit einem Wechsel des Vegetationstyps einher, wie sich experimentell nachweisen läßt. Der Zweckmäßigkeit wegen werden diese Verhältnisse bei der Besprechung der pathologischen Zustandsbilder näher erwähnt.

Eine weitere Frage ist nun, ob die aktuelle Reaktion von der Diätform abhängig ist und ob diese somit indirekt oder auch unter Umständen direkt einen Einfluß auf die Gestaltung des Bakterienbildes auszuüben imstande ist. Um Wiederholungen zu vermeiden, möchte ich den Fragenkomplex gleich an dieser Stelle behandeln, weil er außer für das Verständnis der normalen Verhältnisse auch für die später zu besprechenden pathologischen Besiedlungsformen Interessantes bietet und für die modernen ätiologischen Behandlungsprinzipien von Wichtigkeit ist. Über die Beziehungen zwischen aktueller Reaktion und Diätformen liegen meines Wissens nur drei Arbeiten vor (van der Reis und Schembra, Bogendörfer und Buchholz, Okada und Arai), die zu entgegengesetzten Ergebnissen gelangen. Bogendörfer und Buchholz fanden bei Übergang von Kohlenhydrat- zu Eiweißkost eine Verschiebung der alkalischen Werte gegen den Neutralpunkt, mit dem eine Änderung des Bakterienbildes einherging. Abgesehen von leichten Schwankungen, die innerhalb des Fehlerbereiches liegen, konnte ich in langdauernden, immer wiederholten Versuchen keine Abhängigkeit der Reaktion von der Diät feststellen. Insbesondere wurden solche Personen zu den Versuchen genommen, die längere Zeit auf die bestimmte Kostform gesetzt waren, um ein Eingespieltsein des Darms auf die veränderten Anforderungen als sicher annehmen zu können. Für die Ansicht des Verfassers sprechen in etwa die Angaben von Okada und Arai, die — allerdings nur im Duodenum — nach Einnahme verschiedenster Nahrungsmittel stets wieder eine Rückkehr zu den Werten des

nüchternen Darms fanden. Weiteren Untersuchungen muß die endgültige Entscheidung vorbehalten bleiben.

7. Abhängigkeit der Flora von der Diät.

Die direkte Abhängigkeit der Flora von der Diät ist der Gegenstand einer großen Reihe von Arbeiten, insbesondere amerikanischer, gewesen. Trotzdem ist die Frage heute zumindest nicht restlos geklärt und zwar aus Gründen verschiedenster Art, die nach Besprechung der Arbeiten erörtert werden sollen. Als Ausgangspunkt der diesbezüglichen Untersuchungen dient die Feststellung der Bakterien im hungernden Darm. Da es sich dabei naturgemäß in der Hauptsache um Tierexperimente handelt, können die Ergebnisse höchstens als Anhaltspunkte dienen, zumal die Bakterienverteilung, wie oben schon erwähnt wurde, bei den verschiedenen Tiergattungen eine wechselnde ist. So fanden auf der einen Seite Marfan und Bernard den Dünndarm bei Hunden schon nach zweistündigem Fasten vollkommen steril, Sisson relativ keimfrei, während auf der anderen Seite Ficker eine allgemeine Zunahme Rougentzoff einen Anstieg von Anaeroben und Verschwinden acidophiler Arten feststellte, was durch Dragstedt, Cannon und Dragstedt im allgemeinen bestätigt wurde. Auf Grund von Beobachtungen an einem Patienten mit einer Jejunalfistel äußerten Cushing und Livingood die Meinung, aus dem menschlichen Dünndarm könne durch Fasten die gesamte Keimbelegschaft entfernt werden, während Verf. bei darmgesunden Menschen nach 36stündigem Fasten zwar eine geringe Abnahme der Keime fand, aber bei weitem kein völliges Verschwinden. Bogendörfer konstatierte nach den Mahlzeiten eine Zunahme der Mikroben, hauptsächlich der Streptokokken. Die Unstimmigkeiten der Tierversuche dürften zum Teil darauf beruhen, daß sie post mortem oder an isolierten Darmschlingen vorgenommen wurden, zum Teil nach sehr ausgedehnten Hungerperioden, die die Widerstandskraft des Organismus geschwächt und die Durchlässigkeit des Intestinaltraktes verändert hatten — also unter Bedingungen, die schwer miteinander zu vergleichen sind und von den Verhältnissen intra vitam mehr oder weniger abweichen dürften. Die Resultate von van der Reis und Bogendörfer, die an darmgesunden Menschen mit Hilfe des Darmschlauches unter normalen Bedingungen gewonnen wurden, lassen jedenfalls keine grundlegende Veränderung der obligaten Flora im Hungerzustand erkennen.

Die Ansicht über den Einfluß verschiedener Kostformen auf die Darmvegetation gründet sich zum größten Teil auf die bakterielle Prüfung der Faeces von Versuchstieren. Diese Versuchsergebnisse sollen hier nur kurz zusammengefaßt werden, weil die Methodik, über die zum Schluß dieses Abschnittes zusammenhängend gesprochen werden wird, uns dem Ziel nicht näher zu bringen scheint. Sowohl bei Eseln und Hunden als auch bei Katzen, Kaninchen, weißen Ratten und Mäusen wurde nach einer kohlehydratreichen Kost ein Anstieg der Quote an gärungsfähigen acidophilen Keimen in den Faeces gefunden bei Zurückdrängung der Proteolyten, während eine eiweißreiche Diät die Fäulnisbakterien zum Überwuchern brachte. Lembke, Hammerl und Sisson dagegen fanden keinen grundlegenden Einfluß der Diät. Wenn Goldman in diesem Zusammenhang eine Angabe des Verfassers über Zunahme der Milchsäurekeime im Dünndarm von Erwachsenen nach einer langdauernden Kohlen-

hydratkost zitiert, so muß bemerkt werden, daß diese keinesfalls als Bestätigung der angeführten Tierversuche gelten kann, da sie nur etwas über die lebende Dünndarmvegetation aussagt, aber nichts über den Gehalt der Faeces an Keimen, die in der Hauptsache ein Abbild der unteren Dickdarmflora sind. Beim Menschen wurde die Umstimmung der intestinalen Besiedlung auf ähnliche Weise studiert wie beim Versuchstier, und man fand ebenfalls nach Verabfolgung von reichlich Kohlenhydraten, oft allein nach Lactosedarreichung, eine Verdrängung der Fäulniskeime durch die säuernden Bakterien (Herter und Kendall, Jungano, de Gasperi, Torrey, Rettger; Rettger und Cheplin; Rettger und Horton; Cheplin, Fulmer und Barney; Cheplin und Rettger; Hull und Rettger, Stransky, Webster, Baß (C. C.); Dragstedt, Cannon und Dragstedt; Dragstedt und Nisbet, Cannon und Mac Nease, Gompertz und Vorhaus, Hudson und Parr, Kast und Kroll, Kopeloff; Kopeloff und Beermann). Die Besprechung der Ansiedlungsversuche bestimmter Bakterien im Darmkanal möchte ich aus diesem Zusammenhang herausnehmen, um sie bei der Besprechung der modernen therapeutischen Bestrebungen zu verwerten (S. 167).

Bei der Untersuchung der Faeces, mit der sich die angeführten Autoren außer Stransky, Hudson und Parr, Cannon und Mac Nease begnügen, wird in den gründlicheren Arbeiten im allgemeinen so verfahren, daß man vor der Koständerung die Keimarten des Stuhls bestimmt, den sogenannten C-A-Index (Coli-Acidophilus-Index) aufstellt und die gewonnenen Befunde mit jenen vergleicht, die man nach der Regimeänderung erhebt. Zur Bestimmung der Verhältniszahl (ich folge dabei den Angaben von Cannon), werden je 1 ccm verschiedener Faecesaufschwemmung zu Ayers und Rupp-Nährboden (ähnelt unserem Endonährboden) und Rinderleberglukoseagar von Torrey (p_H 5,7 — 6,0) zugesetzt. Nach 48stündiger Bebrütung wählt man die für die Zählung günstige Verdünnung der einen Serie aus und muß dann die entsprechende Verdünnung der anderen Serie zum Vergleich nehmen. Alle roten Kolonien des Ayers und Rupp-Nährbodens werden als Koli angesprochen, alle flockigen des Torrey-Mediums als Acidophilus. Gegen diese Methode glaube ich einige prinzipielle Bedenken anführen zu müssen, gleichgültig, wie wir uns später zu den Ergebnissen stellen wollen. In allen Arbeiten wird von einer Umwandlung der intestinalen Flora durch den Diätwechsel gesprochen; wir verstehen jedoch unter obligater intestinaler Flora die wandständigen Bakterien, die Wandbesiedlung, nicht die Keime, die sich im Chymus befinden, die Chymusvegetation. Die Stuhluntersuchung gibt uns aber nur über letztere Aufschluß, während sie über die wirklichen obligaten Darmkeime der oberen Abschnitte und die sich dort abspielenden Zersetzungsprozesse nichts oder nur sehr wenig aussagen kann. So findet sich bei einer gärungsfähigen Kohlenhydratdiät, die den mit den Speisen eingebrachten fermentativen Mikroben einen außerordentlich günstigen Nährboden bietet, allerdings eine Anreicherung der grampositiven Arten und ein Zurückdrängen der Fäulniskeime in den Chymus, d. h. der C-A-Index wird kleiner. Weitergehende Schlüsse auf den Zustand der Darmflora können aber daraus nicht gezogen werden. Wenn man schon die Begriffe Fäulnis und Gärung auf eine solche einfache Formel, wie es der C-A-Index ist, bringen will und sich dabei außerdem lediglich auf eine bakterielle Zählmethode beschränkt, so ist zu bedenken, daß man auf

diese Weise kein getreues Bild der gesamten intestinalen Zersetzungsvorgänge erhalten kann, sondern nur der Endprozesse. Fehlt fäulnisfähiges Material, so werden natürlich die im Darm ansässigen und die mit den Speisen eingebrachten Proteolyten keine günstigen Entwicklungsmöglichkeiten finden, sie werden im Gärgut hinter den Acidophilen zurückbleiben. Ob dabei eine Umstimmung der obligaten Darmflora statthat, die a priori möglich ist, kann auf diese Weise nicht konstatiert werden. Ebensowenig ist es gestattet, Aussagen über den nach meiner Ansicht wichtigsten Punkt zu machen, ob die Keimverteilung durch eine Diätänderung dauernd verändert werden kann. Gerade für die Therapie bildet dieses Problem die Grundlage. Bei Eiweißkost werden die Verhältnisse umgekehrt liegen wie bei der eben besprochenen Ernährungsweise. Die Bestimmung des C-A-Index ist auch vom bakteriologischen Standpunkt aus angreifbar. Die Acidophilusarten, unter denen wohl die Milchsäurearten zusammengefaßt werden sollen, stellt man dabei in Gegensatz zu den Kolikeimen. Die Milchsäurearten sind zwar rein fermentativ, aber Koli wirkt nicht nur proteolytisch, sondern auch fermentativ und das Studium der Ernährungsphysiologie des Koli hat vor allem in neuester Zeit klar gezeigt, daß Gärung und Fäulnis keine Gegensätze sind, daß sie vielmehr von der Reaktion des Substrates und seinem Gehalt an Nährstoffen abhängen und nebeneinander verlaufen können (Hanke und Kößler, Wolff, Schiff und Kochmann, Schiff und Caspari, Müller, Adam). Der C-A-Index dürfte auch aus diesem Grunde kein klares Bild von dem Verhältnis zwischen Gärungs- und Fäulnisprozessen geben. Man hat die Beweiskraft des C-A-Index durch Hinweis auf den Florawechsel des Säuglingsstuhls stützen wollen. Dieser Stuhl enthält allerdings anfangs in der Hauptsache die sogenannten Köpfchenbakterien, dann A-Keime und erst bei gemischter Kost treten daneben rote Arten auf. Die Verdrängung der Köpfchenbakterien durch die Acidophilus-Bifiduskeime und das spätere Auftreten der Koliarten in Kuhmilchstuhl ist zweifellos letzten Endes eine Folge der wechselnden Ernährungsart des Kindes. In letzter Zeit haben wir durch Erforschung der Ernährungsphysiologie und des Verwendungsstoffwechsels verschiedenster Bakterien sowie des Einflusses der Milieureaktion (Braun und Cahn-Bronner, Cahn-Bronner, Kisch, van Loghem, Pesch, C. Wagner, Adam, van der Reis) einen genaueren Einblick in die sich dabei abspielenden Vorgänge gewinnen können. Man nimmt jetzt an, daß die Ablösung der einen Mikrobenart durch eine andere in der Hauptsache von dem Wechsel der Wasserstoffzahl des Darminhaltes abhängt, die ihrerseits wieder von dem Angebot säure- oder alkalibildender Nahrung und der Produktion von Neutralisations- und Puffersubstanzen durch die Darmzellen beeinflußt wird (Adam). Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß z. B. die optimale H-Ionenkonzentration der Köpfchenbakterien p_H 6,9—8,2 beträgt, die des Bac. bifidus dagegen p_H 5,0—5,8, so daß beide Arten kaum nebeneinander existieren können. Der Verwendungsstoffwechsel der in Betracht kommenden Bakterien weist ferner so grundlegende Unterschiede auf, daß das wechselnde Nahrungsangebot die Umwandlung der Flora begünstigt. Beim Erwachsenen mit seiner im Prinzip gleichbleibenden Ernährungsweise liegen die Verhältnisse insofern anders, als es sich bei ihm um eine schon ausgebildete organische Keimbelegschaft handelt, die den angebotenen Nährstoffen adäquat ist. Wenn nun bei überwiegend fleischfreier Kost die acidophilen Keime

zunehmen und bei eiweißreicher die Kolikeime, so ähnelt das Verhalten der Stuhlmikroben zwar jenem des Säuglingsstuhles, indem es auf eine Änderung der Chymusprozesse des Enddarms hinweist, aber es bleibt eine Unbekannte, nämlich das Verhalten der Darmflora selbst, deren paralleles Verhalten beim Säugling von den Pädiatern experimentell erforscht wurde. Diese Lücke kann die C-A-Indexbestimmung im Stuhl auch dann nicht ausfüllen, wenn gleichzeitig die Schwefelwasserstoffbildner und die gasbildenden Anaeroben mitgezählt werden (Cannon). Nur die direkte Untersuchung der Vegetation des leeren Darms in vivo konnte hier weiterführen (van der Reis, Bogendörfer und Buchholz, Goldman). Bogendörfer und Buchholz fanden auf Grund von Inhaltsentnahmen aus dem mittleren Dünndarm einen entscheidenden Einfluß der Ernährungsweise auf die Besiedlung, während Verfasser und Goldman feststellten, daß bei Gesunden die obligate Flora (basic flora) auch bei grundlegender Koständerung ihr ursprüngliches Gepräge aufrecht erhält. Zu letzterer Ansicht kam auch Strasburger auf Grund älterer Untersuchungen. In bezug auf die Zahl der Keime konnte ich feststellen, daß naturgemäß bei kohlenhydratreicher Kost die Zahl der Milchsäurebakterien zunimmt und bei strenger Fleischfettkost die der Kolikeime im unteren Ileum, aber niemals in solchem Maße, daß man von einer Umstimmung der darmeigenen Belegschaft sprechen könnte. Die Unstimmigkeiten zwischen Bogendörfer und Buchholz einerseits und Goldman und Verfasser andererseits liegen — wie wiederholt erwähnt — vielleicht nur in der Methodik begründet. Nachuntersuchungen in dieser Richtung würden sehr erwünscht sein.

D. Bakterienflora des Dickdarms.

Die Untersuchung des leeren Dickdarms mit der Darmpatronenmethode ist naturgemäß schwieriger als die des relativ lange Zeit ingastafreien Dünndarms. Technisch ist es unbedenklich, die Darmpatronen bis in das Kolon herabzulassen, doch verbieten maßgebende ästhetische Bedenken ein solches Vorgehen, so daß eine Inhaltentnahme aus dem Kolon per rectum erfolgen muß. Eine entsprechende Methode habe ich 1921 angegeben, inzwischen aber unter Verwertung des Verfahrens von Galland modifiziert. Eine ausführliche Darlegung der Methode glaube ich noch nicht bringen zu sollen, bevor ihre Anwendungsmöglichkeit vollkommen abgeschlossen ist und auch über endgültige Untersuchungen der Dickdarmvegetation kann noch nicht berichtet werden. Aus dem Coecum konnten neben den schon aus dem Dünndarm bekannten Milchsäurestäbchen und Koli in der Hauptsache Anaerobier gezüchtet werden (van der Reis): bifidusähnliche Arten, Bact. phlegmones emphysematosae (= aerogenes capsulatus Welch = perfringens Veillon und Zuber = saccharobutyricus immobilis Schattenfroh und Graßberger), Bac. putrificus Bienstock (= cadaveris sporogenes Klein), Bact. amylobacter van Tieghem (= Clostridium butyricum Prazmowski (= saccharobutyricus mobilis non liquefaciens Schattenfroh und Graßberger). Bei einem gewissen Prozentsatz findet sich auch bei Gesunden der Tetanusbacillus.

Der Annahme einer obligaten Flora im Dickdarm stellen sich neue Schwierigkeiten entgegen, nachdem van der Reis und Bogendörfer übereinstimmend

fanden, daß die Autodesinfektion schon im Verlauf des Dünndarms abnimmt und Bogendörfer experimentell den Nachweis führte, daß die Dickdarmschleimhaut keine Bakteriostanine produziert. Ob trotzdem der Dickdarm eine eigene Flora aufzuweisen hat und sie gegenüber dem dort lange verweilenden Chymus aufrechterhalten kann, steht noch zur Diskussion. Meine bisherigen Untersuchungen scheinen in diesem Sinne zu sprechen.

E. Die Dünndarmflora bei pathologischen Zuständen.

Nach der Feststellung, daß der Dünndarm des Erwachsenen unter normalen Verhältnissen eine Keimvegetation von weitgehender Konstanz der Arten und der Zahl beherbergt, lag es nahe, das Verhalten der Besiedlung bei pathologischen Zuständen zu untersuchen. Infolge der Autodesinfektion durch die Bakteriostanine resp. Lysozyme vermag sich der gesunde Dünndarm der Keime zu erwehren, die lebensfähig (van der Reis, Scheer) den Magen verlassen. Wie verhält es sich nun bei Anomalien der Magensaftsekretion?

1. Flora bei Anomalien der Magensaftsekretion.

a) Superacidität.

Bei Superacidität fand Hoefert, der allerdings nur das Duodenum bearbeitete, das nach seinen Untersuchungen unter normalen Bedingungen steril ist, in der Mehrzahl keine Keime. Seine Ergebnisse wurden mit Hilfe der Duodenalsonde nach einer Methode gewonnen, die auf S. 111 erwähnt ist. Ähnliches stellte Gorke fest, der bei 6 Patienten viermal den Zwölffingerdarm „fast völlig" frei von Keimen fand, einmal Staphylococcus aureus non haemolyticus züchtete und einmal die wenigen angegangenen Kolonien als Verunreinigungen deutete. Nach Beobachtungen von van der Reis, die sich auf den ganzen Dünndarm erstrecken und 80 Patienten umfassen, bei denen die Superacidität größtenteils durch fraktionierte Ausheberung sichergestellt war, weist vor allem der obere Dünndarm eine besonders spärliche bakterielle Belegschaft auf, und stets fehlen die dort normalerweise schon sehr selten vorkommenden Lactis-aerogenes-Keime. Die regelrechte Verteilung der Flora ist insoweit etwas verschoben, als oft die Zahl der Milchsäurestreptokokken die der Milchsäurestäbchen übertrifft. Im mittleren und unteren Dünndarm gleicht das Bild schon wieder völlig dem normalen. Diese Befunde konnte ich bei allen Patienten erheben, bei denen die Hyperchlorhydrie reflektorisch ausgelöst oder die Folge einer Darmaffektion, einer Appendicitis, Cholelithiasis oder chronischen Obstipation war. Bei rein neurogener Superacidität entspricht das Bild vollkommen der Norm.

b) Sub- und Anacidität.

Dasselbe gilt von der Sub- und Anacidität des Magensaftes, und so findet sich bei nervös bedingter Herabsetzung der Magensaftsekretion keine Änderung des Bakterienbildes und vor allem keine Überschwemmung des Dünndarms mit Magenkeimen. Vielleicht aus dem Grunde, weil ein verlängerter Pylorusschluß auch dann bestehen kann, wenn die Reaktion des Darms nach der basischen Seite verschoben ist. Denn da bei Zuständen von Achlorhydrie die Magenentleerung nicht mehr durch den Duodenalreflex als solchen gehemmt wird, ist dafür nur noch das Verhältnis zwischen der Reaktion von Magen und Darm maßgebend

(Gläßner und Kreuzfuchs). Dagegen findet sich ein charakteristisches Verhalten der Keimbesiedlung, wenn organische Erkrankungen der Magendrüsen oder Blutkrankheiten für die Hypochlorhydrie verantwortlich gemacht werden, so daß es den Anschein haben kann, daß dabei der Darm als solcher ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen ist. Die Zahl der Mikroben im oberen Dünndarm ist dann reichlicher, aber auch im mittleren Abschnitt ist sie noch üppiger als normal, während sie im Ileum keine Besonderheiten mehr zeigt. Die einzelnen Arten dagegen sind in ihrem Verhältnis zueinander nicht gestört und in keinem Falle wurde bislang eine Ansiedlung darmfremder, etwa aus dem Magen eingeschleppter Keime gefunden (van der Reis). Für die obersten Abschnitte werden meine Befunde durch die Ergebnisse von Meyeringh, Wichels und Hirschberg und Liefmann gestützt. Bogendörfer dagegen fiel bereits bei mäßigem HCl-Defizit eine größere Keimzahl im Ausgangsmaterial auf, daneben aber auch das Auftreten nichtobligater Bakterien, wie Bacterium coli, die sich normalerweise erst in tieferen Abschnitten finden. Im Duodenum stellten Hoefert und Gorke ebenfalls eine reichliche Bakterienmenge fest: Streptococcus faecalis, Staphylokokken, Diplokokken, Bact. cremoides, Koli, Proteus und W. Löhr meint, daß Salzsäuremangel im Magensaft genüge, um eine Koli-Aerogenesflora aufkommen zu lassen. Venables und Knott fanden im Duodenalinhalt bei Achlorhydrie 4 mal so oft Bakterien als ohne diesen Zustand.

c) Achylia gastrica.

Die Verhältnisse bei Achylia gastrica liegen nach Ansicht der zuletzt zitierten Autoren prinzipiell wie bei den Zuständen mit herabgesetzter Acidität. Bogendörfer fand die Reichhaltigkeit der Dünndarmflora noch ausgeprägter, und zwar betraf die Vermehrung nicht nur die Kolikeime — es konnte einmal auch Bact. faecalis alcaligenes isoliert werden —, sondern auch die Grampositiven. Ferner wurden hämolysierende und anhämolytische Streptokokken und Bac. phlegmones emphysematosae Fraenkel isoliert, ein Keim, der normalerweise erst im Dickdarm wuchert. Gorke weist besonders auf das Auftreten von Koli im Dünndarm hin. Demgegenüber bleibt nach Untersuchungen des Verfassers bei Bestehen einer einfachen Achylia gastrica, sofern nicht gleichzeitig ein Magen- oder Darmtumor besteht, die Anordnung der normalen Dünndarmflora gewahrt, es findet sich nur eine geringfügige quantitative Vermehrung der gleichen Art, wie sie bei der Anacidität erwähnt wird. Die Verhältnisse ändern sich aber, wenn zu der Achylia gastrica eine Pankreasachylie hinzukommt. Im ganzen Verlauf des Jejunums treten dann neben den obligaten Mikroben gramnegative Keime auf, die bakterioskopisch und kulturell den Koli-Aerogeneskeimen sehr weitgehend gleichen, sich aber durch tryptisches Verdauungsvermögen von ihnen unterscheiden. Es ist dies das fakultativ anaerobe, lebhaft bewegliche Bact. cloacae, das sich durch starke und rasche Gasbildung auf Dextrose und Saccharose, weniger schnell auf Lactose auszeichnet, wobei sich mehr CO_2 als H bildet ($^2/_3$ CO_2 und $^1/_3$ H). Nach Hinzufügen von Natronlauge zu einer ausgegorenen Zuckerbouillon tritt im Brutschrank bei 24stündiger Bebrütung eine charakteristische rote Farbe auf. Bact. cloacae wird gewöhnlich zu den Koliarten gerechnet; für die Darmbakteriologie ist es aber weniger von Bedeutung, diese Verwandtschaft zu

betonen, als vielmehr die physiologische Fähigkeit der Gelatineverflüssigung und deshalb die Zugehörigkeit zu den Säurelabbildnern oder Caseasebakterien in den Vordergrund zu stellen. In einem Falle fanden sich im oberen Dünndarm zudem noch wenige verflüssigende Staphylokokken. Ob diese trypsinbildenden Bakterien den Ausfall des Pankreasfermentes wettmachen können, möchte ich hier noch nicht entscheiden, da die Frage im Zusammenhang mit amylo- und lipolytischen Bakterien besprochen werden soll; jedenfalls aber dürfte dieser Befund richtungsweisend sein für die Art und Weise, wie die Darmbakteriologie für das Studium der Darmstörungen verwandt werden kann. Die erwähnten Befunde bei Achylia gastrica (die zu dem Krankheitsbilde der Achylia gastrica simplex gehört oder nach dem durch katarrhalische bzw. atrophische Prozesse der Magenschleimhaut bedingten Schwund von Salzsäure und Fermenten auftritt) weichen in vielen Punkten bedeutsam von jenen ab, die sich bei Achylia gastrica im Gefolge von Anaemia perniciosa finden und deren Besprechung besonders erfolgen soll.

Auf der einen Seite neigen die Autoren also zu der Ansicht, daß bei neurogenen Sekretionsstörungen die Flora des Duodenums bzw. des Dünndarms Veränderungen erleidet, während auf der anderen Seite der Verfasser der Ansicht ist, daß die darmeigene Belegschaft davon weitgehend unabhängig ist und ihr Gepräge wahrt. Er befindet sich darin in Übereinstimmung mit den Operationsbefunden Meyeringhs. Der erste grundsätzliche Unterschied besteht darin, daß Hoefert und Gorke normalerweise das Duodenum Erwachsener steril finden (im Gegensatz zu Winterstein, Weilbauer) und sich darin den Befunden von Kiralyfi und Graßmann im großen und ganzen anschließen, während van der Reis, Ganter und van der Reis, Bogendörfer, Buchholz, Goldman eine organisierte, darmeigene Keimbesiedlung des ingastafreien Dünndarms feststellten. Vermutungsweise spielt die Wahl der Methode eine Rolle bei dieser Unterschiedlichkeit, jedenfalls ist es schwer zu glauben, daß die letzteren Befunde, die nicht nur an einigen Patienten, sondern in jahrelangen Versuchen immer wieder von den verschiedenen Autoren erhoben wurden, ein Irrtum sein sollten! Bei der weiteren Frage, ob die Dünndarmflora von der des Magensaftes unabhängig ist, die vor allem Hoefert und Gorke — allerdings nur für das Duodenum — in dem Sinne entschieden haben, daß die Florentypen von Magen und Dünndarm bei Sub- und Anacidität des Magensaftes gleich sind, muß die Fragestellung dahin präzisiert werden, ob der ingastafreie Dünndarm imstande ist, seine Keimbelegschaft bei diesen Zuständen zu wahren. Wenn man bedenkt, daß Super- und Subacidität weitgehend neurogen beeinflußt werden, daß sie bei ein und demselben Individuum in allerkürzester Zeit wechseln, wie mit der Rehfuß-Methode nachgewiesen ist, dann ist es schwierig zu glauben, daß die Sekretionsunterschiede imstande sein sollten, die Dünndarmflora qualitativ umzustimmen. Gegen eine solche Annahme sprechen auch die Reaktionsverhältnisse im Darm (van der Reis und Schembra). Die Wasserstoffzahlen im Dünndarm bei Sub- und Anacidität weichen nämlich von den Normalzahlen nicht ab, das Reaktionsoptimum für die Mikroben ist also dasselbe geblieben. Bestände in der Tat eine starre Abhängigkeit beider Floren, dann müßte in solchen Fällen die Autodesinfektion nicht wirksam oder abgeschwächt sein und die Bakteriostanine müßten fehlen. Wie sich experimentell nachweisen läßt, ist aber die Autodesinfektion ungestört. Wenn darauf hingewiesen wird

(Hoefert), daß die Bakterienbefunde bei Gastritis subacida und Achylia gastrica im Magen und Duodenum dieselben sind und mit den Angaben von Fleckseder, v. Hoeßlin, Hirschberg und Liefmann, Lindemann, die ähnliche Bakterien bei diesen Zuständen aus dem Magensaft züchteten, übereinstimmen, so ist darauf zu verweisen, daß in der Tat im Chymus des Dünndarms eine solche Parallelität möglich ist, daß aber der intakte Dünndarm nicht infiziert wird. Der Darm ist also verschleppten Keimen gegenüber nicht wehrlos, wobei die Autodesinfektion durch Bakteriostanine resp. Lysozyme neben anderen Abwehrstoffen eine Rolle spielt. Es bleibt natürlich eine unbestrittene Tatsache, daß eine bakterielle Infektion des Darms vom Magen her nicht nur bei den bekannten Infektionskrankheiten erfolgt, sondern auch bei bestimmten Dyspepsien und anderen Zuständen, die noch einer näheren Aufklärung harren, möglich ist. Aber der Einfluß der Magensalzsäure scheint dabei zumindest allzu schematisch angenommen zu sein; denn nicht allein der Grad der Säureeinwirkung kommt in Betracht, sondern ihre Dauer und im wesentlichen die Möglichkeit einer genügend intensiven Einwirkung, die durch mechanische Momente erheblich eingeschränkt wird (van der Reis, Meyeringh). Gegenüber Kiralyfi und Graßmann muß betont werden, daß „der Schutz, den die heimatberechtigte Darmflora gegen Infektionen errichtet, mindestens ebenso hoch zu werten ist wie der Schutz der Magensalzsäure, wahrscheinlich ist er viel belangreicher“ (von Noorden).

Über die Dünndarmvegetation bei intermittierender Gastromyxorrhöe (Supersecretio mucosa) vermag ich nichts Endgültiges zu berichten. Ich untersuchte bislang zwei Fälle, die ein normales Bild boten. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß es sich bei beiden um die ersten Symptome der beginnenden Tabes handelte. In der Literatur konnte ich keine einschlägigen Fälle finden.

2. Flora bei Ulcus, Carcinom und postoperativen Darmstörungen.

Unsere Kenntnisse der Darmflora bei Ulcus (ventriculi und duodeni) und Carcinom des Magens beziehen sich nur auf die obersten Abschnitte. An einem großen Material wurde diese Frage von chirurgischer Seite studiert (W. Löhr, Meyeringh, Virgillo). Beide kamen zu dem Ergebnis, daß in der Mehrzahl der Fälle das Duodenum bei Magen- oder Duodenalulcus die übliche obligate Dünndarmflora aufweist resp. steril ist. Da die Zahlen von Löhr sehr charakteristisch sind, möchte ich sie hier anführen:

	Bei 56 Fällen von Ulcus ventriculi:	Bei 40 Fällen von Ulcus duodeni:
Duodenum steril	in 27%	35%
Dünndarmflora im Duodenum	in 55%	55%
Koli-Aerogenesflora im Duodenum	in 18%	10%.

Entgegengesetzt stellen sich die Verhältnisse bei Magencarcinom dar. Während beim Ulcus die Besiedlungsverhältnisse relativ wenig verändert sind, findet sich beim Carcinom eine üppigere und artenreichere Flora. Wie weit sich aber der Dünndarm der Keime zu erwehren vermag, geht aus einer Zusammenstellung Löhrs hervor, der unter 46 Fällen bei 28% eine obligate Flora

vorfand. Hoefert fand bei 6 Fällen von Ulcus ventriculi und 1 Magencarcinom in der Mehrzahl der Fälle keine Bakterien.

Die Verwertung dieser bakteriologischen Ergebnisse in differentialdiagnostischer Beziehung — worauf von chirurgischer Seite hingewiesen wird — dürfte für den Internen nicht von allzugroßer Bedeutung sein, weil sich ähnliche Befunde auch bei Gastritis anacida und Erkrankungen der Gallenwege erheben lassen. Schließlich finden sich auch bei Ulcus und Carcinom vereinzelte abweichende Befunde (Meyeringh).

Erwähnenswert ist noch die Ansicht Löhrs, daß die postoperativen Darmstörungen wenigstens zum Teil darauf beruhen, daß sich in den obersten Darmabschnitten eine pathologische Flora angesiedelt hat, die auch Fäulniserreger enthält. Er untersuchte insbesondere den Darm nach Magenresektionen und Gastroenterostomien in dieser Richtung und glaubt, vor allem den Umschwung der Säureverhältnisse für das Auftreten darmfremder Keime verantwortlich machen zu dürfen.

3. Perniziöse Anämie.

Ein besonderes Interesse beansprucht die Untersuchung des Dünndarms bei perniziöser Anämie — auf deren Wert Verfasser zuerst auf dem Wiesbadener Kongreß 1921 im Anschluß an die Ausführungen von Seyderhelm, der die Giftquelle im Koloninhalt sah, hinwies —, weil die Pathogenese der Perniziosa und perniziosaähnlicher Krankheitsbilder heute noch trotz aller Erklärungsversuche im Dunkeln liegt. Die morphologische Blutforschung hat auf diesem Gebiete keine Klärung bringen können und heute steht eine große Zahl von Forschern auf dem Standpunkt, daß eine Toxinwirkung als primäre Ursache in Betracht zu ziehen ist. Während Naegeli und auch Hirsch und Rüppel eine intestinale Intoxikation ablehnen, gibt Morawitz die theoretische Möglichkeit einer enterogenen Entstehung der Gifte, die zum Morbus Biermer führen, zu. Er betont aber, daß bislang nur die Existenz solcher Gifte sicher ist, ihre Natur und der Entstehungsort jedoch noch unbekannt sind. Hunter, E. Grawitz, Lüdke und Fejes, Curschmann, Matthes, Erich Meyer, Lichtwitz, von Noorden, von Winterfeld, Vischer und Lepehne sind ebenfalls der Ansicht, daß der Darm mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als die Giftquelle anzusehen ist, doch ist der größte Teil der Autoren der Meinung, daß der endgültige Beweis noch aussteht. In den nordischen Ländern, wo das häufige Vorkommen des Dünndarmparasiten Bothriocephalus latus ein der Perniziosa ähnliches Krankheitsbild erzeugt, treten besonders Knud Faber, Schaumann, Tallqvist für die enterale Genese der Erkrankung ein, wenngleich nachgewiesen wurde, daß weder Lipoidsubstanzen (Tallqvist, Grafe und Röhmer), noch Toxolecithide (Berger und Tsuchiya) als primär anämisierende Substanzen anzusprechen sind (Ewald und Friedberger, Külbs, Bloch, MacPhedran, v. Steyskal, Gerhardt, Klemperer, Morawitz). Seyderhelm gelang es nun in Anlehnung an seine Darstellung des Östrins und der hämotoxischen Substanz des Bothriocephalus durch Alkoholfällung aus den Faeces von Perniziosakranken eine in Wasser kolloidallösliche, toxisch wirkende Fraktion herzustellen, die, ohne in vitro Hämolyse zu bewirken, im Tierversuch zu schwerer hämolytischer Anämie führte. Diese hämolytisch wirkende Blutgiftfraktion, die aber auch im Stuhl der Gesunden

nachweisbar ist, soll aus den Darmbakterien stammen (Bact. coli, faecalis alcaligenes, typhi, Streptokokkus). Die unter Verwendung einer besonderen Fraktionierungstechnik aus den Reinkulturen der genannten Darmbakterien gewonnenen Gifte rufen nach Untersuchungen Seyderhelms Anämien hervor, die bis ins feinste Detail der genuinen Biermerschen Anämie gleichen. Eine Wirkung von artfremdem Eiweiß sollte dabei keine Rolle spielen, weil sich durch andere Bakterienkulturen (Subtilis, Hefe), die zwar auch eine alkoholfällbare Fraktion liefern, keine ähnliche Erkrankung hervorrufen läßt. B. Autor, Moses und Warschauer bestritten die Existenz der Perniziosagifte, und auch Busson und Kosian konnten die Befunde nicht bestätigen. Letztere fanden, daß die thermostabilen Bakterienextrakte nach parenteraler Verabreichung wohl „anämische Zustände", aber keine primäre perniziöse Anämie erzeugen können. In seiner Polemik gegen Moses und Warschauer setzt sich Seyderhelm mit diesen Angaben von Busson und Kosian auseinander und kommt zu einer gegenteiligen Deutung der Versuchsergebnisse. Er ist der Ansicht, daß es sich bei diesen hochgradigen Anämien, die mit Ausschwemmung von kernhaltigen Erythrocyten einhergingen und bei denen der Färbeindex bis zu 2,0 betrug, nur um echte hyperchrome Anämien handeln kann. Demgegenüber kamen 1913 Lüdke und Fejes zu Resultaten, die in gewisser Weise denen von Seyderhelm ähneln. Sie konnten aus den Alkoholextrakten der verschiedensten pathogenen und nichtpathogenen Darmbakterien, besonders wenn sie von entzündlichen Darmflächen stammten, toxisch wirksame Substanzen gewinnen, die bei Kaninchen, Hunden und Affen Krankheitszustände hervorriefen, die der perniziösen Anämie des Menschen vollkommen ähnlich sehen (Kraus und Ludwig, Streng und Todd, Carlton, zitiert nach Lüdke und Fejes). Insbesondere die Kolirassen aus dem Darm Perniziosakranker wiesen eine gesteigerte hämolytische Fähigkeit auf. Die letzteren Untersucher nahmen allerdings an — und darin liegt ein prinzipieller Gegensatz —, daß die wirksame Substanz den Fettsäuren zuzurechnen sei. Leider enthalten die Sektionsberichte keine Daten über den Zustand des Darms. Loebenstein gelang es in gründlichen Versuchen, aus den Faeces von künstlich ernährten Kindern nach Vorschrift Seyderhelms Giftfraktionen zu gewinnen, die einen deutlichen neurotoxischen Einfluß und vielfach auch eine wesentliche anämisierende Wirkung (Knochenmarksschädigung) haben. Die hyperchromen Anämien kamen jedoch nur zustande, wenn Stühle verarbeitet wurden, die u. a. Bact. coli enthielten, nicht bei Brustmilchstühlen mit Bifidus-Acidophilusflora.

Die ursprüngliche Annahme, daß bei der perniziösen Anämie der Dickdarm die Hauptgiftquelle für die Genese der Perniziosa darstellt und eine abnorme Resorption von Giften aus Bakterien, die auch im gesunden Dickdarm vorkommen, dabei eine Rolle spielt, führte Seyderhelm zu seinen Versuchen, durch Ausschaltung des Kolon (Anlegung eines Anus praeternaturalis) Einblick in den Verlauf der Erkrankung zu gewinnen. Die weitere Aufrollung der ganzen Frage stellte dann den Dünndarm in den Mittelpunkt der Diskussion.

Verfasser berichtete als Erster über Besonderheiten der Dünndarmflora bei klinisch sicherer Perniziosa. Bei allen untersuchten Fällen (bislang 30) lag eine Achylia gastrica vor. Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Achylia gastrica simplex ist der gesteigerte Bakteriengehalt des leeren Dünndarms,

besonders im Anfangsteil des Jejunum auffallend. Während sich hier sonst nur eine spärliche, in der Hauptsache aus Milchsäurestäbchen und -streptokokken bestehende Belegschaft findet, ist ihre Zahl bei allen untersuchten Perniziosakranken bedeutend vermehrt. Daneben traten (bei 3 Fällen) zahlreiche gramnegative Stäbchen auf, die kulturell überwiegend als Aerogeneskeime, in der Minderzahl als echte Kolistäbchen identifiziert wurden. Die betreffenden Patienten entleerten einen weichbreiigen bis dünnen Stuhl, der weitgehende Ähnlichkeit mit dem typischen Gärungsstuhl aufwies. Er war nach Schmidt-Strasburgerscher Diät hellgelb, reagierte sauer, war von Gasblasen durchsetzt, zeigte Nachgärung und enthielt reichlich unverdaute Stärke und Granulosebakterien. Einmal wurde ein dem Bact. fluorescens nahe verwandter Keim isoliert. Dieser Befund ist aber keineswegs als charakteristisch für die perniziöse Anämie anzusehen, weil er sich auch bei demselben Patienten nicht wiederholte.

Im mittleren Dünndarm ist die Flora ebenfalls reichlich üppig, zeigt aber keine besonders auffällige Verschiebung der einzelnen dort normal vorkommenden Keimarten. Vor allem, und das muß besonders betont werden, geht nach meinen Befunden der Anteil der Koli-Aerogeneskeime nicht über die Norm hinaus. Nur die vorhin erwähnten Fälle mit gehäuften Diarrhöen machten hier eine Ausnahme. Diese Minderzahl muß vor der Annahme warnen, daß der Kolireichtum des Dünndarms ein besonderes Charakteristikum für die Perniziosa sei, zumal ich bei einer Nachuntersuchung nach einem halben Jahr das Verschwinden der vermehrten Koliflora feststellen konnte, während die Erkrankung selbst rapide Fortschritte gemacht hatte! Gramnegative, koliähnliche Keime mit tryptischem Vermögen, wie das Bact. cloacae bei Achylia gastrica, waren nicht vorhanden. Ein einziges Mal wurden hämolytische Streptokokken gefunden, die kurze Ketten bildeten; im allgemeinen gehören die sonst vorkommenden Kokken zur Sammelart Streptococcus lacticus. Neben diesen normalen Dünndarmbewohnern finden sich nun aber bei 25 Fällen im Endteil des Jejunum Ansiedlungen von Bakterien, die beim Gesunden erst in tieferen Darmabschnitten, vom Coecum an, heimisch sind. Es ist dies in erster Linie der obligat anaerobe, sporentragende Bacillus putrificus Bienstock, ein exquisiter Fäulniserreger, der Fibrin und Eiweiß in stinkende Fäulnis versetzt. Neben den Fäulnisanaeroben wuchern ferner Buttersäurebakterien verschiedener Art, nicht sehr reichliche anaerobe Cellulosevergärer und vereinzelte sporentragende, thermophile Arten, die Eiweiß weitgehend zerlegen können und dem Typus Bardou nahestehen dürften (Ziklinskaja, Bruini). Im Bakterienbild treten bei der Invasion der darmfremden Flora, die in der Hauptsache von Bac. putrificus beherrscht ist, die Milchsäurekeime zurück, was bei der verschiedenen Eigenwasserstoffzahl dieser beiden Arten — jene haben ihre optimale Konzentration bei $p_H = 6{,}8$, diese um 5,5 — verständlich erscheint. Die Koliarten treten in normaler Stärke auf. Diese Verhältnisse verschieben sich im Ileum noch mehr zugunsten der Anaerobier. Abgesehen von vorübergehend gefundenen Bakterien zeigt das Bild keine bemerkenswerten Abweichungen. Über das Vorkommen von Proteusarten muß ich mir eine weitere Entscheidung vorbehalten, da ich sie bislang nur bei ganz decrepiden Kranken nachweisen konnte und mich deshalb scheue, sie der Perniziosaflora einzugliedern.

Zusammenfassend fand Verfasser bei der hyperchromen Anämie eine bemerkenswerte Änderung der Dünndarmflora, die einerseits in den oberen Partien durch ein üppiges Wuchern der normalen Flora mit Hervortreten der Aerogeneskeime bei 3 Fällen charakterisiert ist, in den mittleren und unteren andererseits durch das zunehmende Auftreten von normalerweise in tieferen Darmabschnitten heimischen Anaeroben, in der Hauptsache von Putrificus- und Buttersäurearten, die die Milchsäurepilze zurückdrängen. Koli war dagegen nicht vermehrt. Das Vorhandensein einer üppigen Flora im Dünndarm Perniziosakranker wurde inzwischen von allen Autoren bestätigt. So berichten Bogendörfer und Bogendörfer und Buchholz über besonderen Keimreichtum, bei dem Bact. coli — ebenso wie bei Wichels im Magen — die Zahl der übrigen Keime weit überragt. Auf der Zählplatte war bei einem Falle die Zahl der gewachsenen Kolonien ∞. Sie fanden weiterhin Streptococcus mucosus, Bacillus phlegmones emphysematosae, Bact. pyoceaneum. Eine üppige Besiedlung stellten auch Goldman und Meyeringh fest. Buchholz wies Rauschbrandbacillen und einen meerschweinchenpathogenen rotzähnlichen Bacillus nach, Venables und Knott Koli und Streptokokken, M. Ch. Kahn Bacillus Welchii (= phlegmones emphysematosae). Zadek berichtete über eine abnorme Wucherung verschiedenster Keime (Pyocaneus, Proteus, Diplo- und Streptokokken) im Darmkanal bei gleichzeitiger Koliarmut. Auf eine außergewöhnliche Bakterienflora im Duodenum hatte früher schon Faber aufmerksam gemacht und auf die Bedeutung der Bakterienhämolysine für die Genese der Perniziosa hingewiesen, während Naunyn ganz speziell das Bact. coli dafür verantwortlich machte. Kiralyfí, Hoefert, W. Löhr und Gorke fanden ebenfalls im oberen Zwölffingerdarm reichlich Kolikeime, Hurst Streptococcus longus. Die reichere Dünndarmbelegschaft manifestierte sich Seyderhelm bei seinen Anus-praeter-Operationen durch Abfließen eines hochgradig fäkulenten Stuhles vom Charakter des Dickdarmstuhles aus dem kurz oberhalb der Bauhinschen Klappe eröffneten Dünndarm. Nach seinen Angaben zeigten nur die Fälle eine Besserung, bei denen die Dünndarmfäulnis verschwand und der „Dünndarm seinen Dickdarmcharakter" verlor. Seyderhelm meint nun, die Ursache der Biermerschen Anämie im Dünndarm selbst suchen zu dürfen. Er glaubt, daß durch ein Darniederliegen der Autodesinfektion eine Invasion von Dickdarmkeimen erfolgt, deren Toxine vom Dünndarm aus leichter resorbiert werden können und die Anämie verursachen. Er stützt seine Ansicht besonders auf sehr interessante Versuche an Hunden (gemeinsam mit Lehmann und Wichels), denen kurz oberhalb der Bauhinschen Klappe eine Stenose angelegt wurde, in der Erwartung, dadurch im Dünndarm eine Dickdarmflora anzusiedeln. Bei 2 von 10 Hunden entwickelte sich eine hyperchrome Anämie und bei der Autopsie fand sich in der Tat oberhalb der Striktur eine üppig gewucherte Dickdarmflora. Die übrigen Versuchstiere, die zwar eine Striktur bekamen, jedoch oberhalb davon die normale Dünndarmflora wahren konnten, wurden nicht anämisch. Die Autoren stellen die Frage zur Diskussion, ob hierbei konstitutionelle Momente mit in Frage kommen. Das Wesentliche dieser Versuche ist, daß es zum erstenmal gelang, experimentell vom Darm aus, eine Anämie von perniziösem Typ zu erzeugen. Über Strikturanämien ist in der Literatur wiederholt berichtet worden. So sah Meulengracht bei tuberkulösen Dünndarmstrikturen perniziöse Anämie auftreten, allerdings nur in den wenigsten Fällen, während häufiger hypochrome Anämie beobachtet

wurde. Meulengracht, der oberhalb der Strikturen keine „Dickdarmflora" sah, sondern hauptsächlich koliähnliche Keime, plumpe Stäbchen, Streptobacillen, grobe Diplokokken und kleine Kettenkokken, identifizierte die Bakterien nicht näher und kann daher über ihre Rolle bei dem Zustandekommen der Strikturanämie nichts aussagen. Es erscheint ihm aber entsprechend den Faberschen Theorien und denen der anderen zitierten Untersucher wahrscheinlich, daß die Ursache der Anämie in einer Resorption von hämotoxischen Substanzen vielleicht bakterieller Natur, vielleicht durch abnorme Dekomposition oder Resorption aus dem erweiterten Darmabschnitt zu suchen ist. Wegen des seltenen Auftretens einer perniziösen Anämie nach Darmstrikturen müssen nach seiner Ansicht noch konstitutionelle Momente hinzukommen.

Die Ansicht Seyderhelms, die Kolikeime oder die Fäulnisflora einer pathologischen Dünndarmbesiedlung für die Bildung der „Perniziosagifte" und die Entstehung der perniziösen Anämie des Menschen verantwortlich zu machen, bedarf noch weiterer Erforschung. Bei der perniziösen Anämie ist zwar die Autodesinfektion gestört (van der Reis), und es findet sich nach übereinstimmenden Versuchsergebnissen am Lebenden von van der Reis, Bogendörfer und Buchholz eine reiche Dünndarmflora, die zum Teil von Keimen beherrscht wird, die normalerweise nur in tieferen Abschnitten wuchern. Wir kennen aber die Dickdarmflora noch zu wenig, um schon jetzt endgültige Schlüsse daraus ziehen und sagen zu können, der Dünndarm wird in bakteriologischer Beziehung zum Dickdarm. Ich stimme mit Strasburger (Kongreß 1924) überein, wenn er meint, daß es vielfach die gleichen Bakterien sind, die im Dünndarm Gärung, im Dickdarm Fäulnis verursachen (vgl. Kapitel der endogenen Infektion) und daß der Besiedlungswechsel allein für die Entstehung des Morbus Biermer nicht ausreichend erscheint. Zudem dürfte als feststehend anzusehen sein, daß sog. Dickdarmkeime im Dünndarm auch bei anderen pathologischen Zuständen vorkommen, daß also zumindest noch andere, bisher unbekannte Faktoren — vielleicht bakterieller, resorptiver oder konstitutioneller Art — bei der Genese der Biermerschen Anämie mitspielen (Morawitz). Nach den Versuchen von Seyderhelm, Lehmann und Wichels bleibt die Möglichkeit der intestinalen Genese dieser Erkrankung, bei der sich in 86% der Fälle Magendarmstörungen finden (Strieck) um so mehr bestehen, als die Botriocephalusanämie eine Analogie bietet und die Beobachtung von unbestrittenen Kennern der Perniziosa in dieser Richtung gehen. Auch die Ergebnisse von Lüdke und Fejes, welche beim Versuchstier durch anämisierende Bakteriengifte perniziöse Anämie und durch wiederholte kleinere Dosen dieser Gifte den progressiven Charakter der Erkrankung erzeugen konnten, sprechen dafür. Ebenso die Befunde von Loebenstein und die neuerdings mehr und mehr bekannt gewordenen Zusammenhänge zwischen enterogenen Infektionsherden und Allgemeinerkrankungen (Denecke). Es steht aber vor allem noch der Nachweis aus, ob diese veränderte Dünndarmvegetation primär entsteht oder ob sie nur die Folge einer Darmstörung (Erlöschen der Autodesinfektion?) im Gefolge der Biermerschen Anämie oder etwa der Achylia gastrica (Weinberg) ist. Weiterhin fehlen noch abschließende Kenntnisse darüber, ob und unter welchen Umständen beim Menschen vom Dünndarm aus eine Resorption „perniziös-hämotoxisch" wirkender Substanzen aus Bakterien erfolgt, die bei Gesunden normalerweise im Dickdarm wuchern, aber auch

bei gewissen Krankheitszuständen im Dünndarm vorhanden sind, ohne eine solche Anämie hervorzurufen. Es kommt also letzten Endes darauf hinaus, Stellung zu der Frage zu nehmen, ob es sich um eine primäre spezifische und irreparable Knochenmarkserkrankung (Naegeli) handelt oder um reversible Knochenmarksveränderungen (Zadek) und eine primäre Hämolyse, die vielleicht intestinalen Ursprungs sein können. Das Auffinden der Veränderungen im Dünndarm und die Befunde Seyderhelms haben allerdings unsere Kenntnisse bedeutend gefördert, sie stellen aber noch keinen lückenlosen Indizienbeweis dar. Nur weitere experimentelle Arbeit wird die Grundlagen für einen tieferen Einblick schaffen können. Dabei ist nicht zu vergessen, daß nach Ansicht Naegelis die perniziöse Anämie zwar eine klinische und pathogenetische Einheit darstellt, aber eine ätiologische Vielheit, daß also nicht alle Formen durch ein und dasselbe Agens hervorgerufen werden müssen. Erkennt man die Möglichkeit einer toxischen Entstehung der Biermerschen Anämie an, dann muß auch die Eventualität ins Auge gefaßt werden, diese Erkrankung den sekundären Anämien zuzurechnen, die sich allerdings durch das hyperchrome Blutbild von jenen im Gefolge von Carcinom, Tuberkulose, Malaria, Lues, Ankylostomiasis, Blutverlusten entstehenden Anämieformen mit hypochromem Blutbild mehr oder minder scharf unterscheiden.

4. Sekundäre kryptogenetische Anämie.

Von den hypochromen Anämien interessiert uns an dieser Stelle hauptsächlich die sog. kryptogenetische sekundäre Anämie, deren klinisches Bild außerordentlich wechselnd ist und für deren Genese kein ursächliches Moment gefunden werden kann. Der klinische Verlauf drängt mitunter wegen des Fehlens exogener Noxen geradezu die Vermutung einer Autointoxikation auf, deren Entstehungsort unbekannt ist. Da in der Literatur keine Untersuchungen der Darmflora bei solchen Krankheitszuständen vorliegen, kann ich nur über eigene Befunde berichten. So wurde bei einigen Patienten mit hypochromer Anämie und gastrointestinalen Störungen vorerst besonders der Dünndarm untersucht, wobei das Hauptaugenmerk auf die Bakterienbesiedlung gerichtet wurde. Bei 8 untersuchten Fällen war das Bakterienbild weitgehend gestört und in seiner normalen Zusammensetzung, besonders im Ileum, grundlegend geändert. Die Milchsäurekeimbelegschaft trat oft sehr hinter den Koli-Aerogeneskeimen zurück, häufig fehlte sie. Das Hauptmerkmal aber bildete das Auftreten darmfremder Keime, die ihrerseits das Bild in imponierender Weise beherrschten.

Ich möchte hier die Krankengeschichte einer 37jährigen Patientin anführen (über die schon ausführlich berichtet wurde), die wir in der Klinik wegen einer Darmstörung behandelten, die als „intestinale Gärungsdyspepsie" angesprochen wurde, darmbakteriologisch aber nicht den Befund zeigte, den ich als typisch für dieses Krankheitsbild ansprechen möchte. Sie klagte in der Hauptsache über zunehmendes Schwächegefühl, Perioden von plötzlich einsetzendem, heftigem Durchfall, die mit Perioden verhaltenen Stuhles abwechselten. Die durchfälligen Stühle waren meistens hell, schaumig, oft aber auch dunkel, mit wenigen festen Klümpchen durchsetzt, von aashaftem Geruch. Häufig trat plötzliches Erbrechen auf, aber unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Über

Schmerzen und Brennen auf der Zunge wußte die Kranke nichts anzugeben. Sie befand sich in einem heruntergekommenen Ernährungszustand, hatte eine blaßgelbe Hautfarbe, die Schleimhäute waren auffallend blaß, Ödeme fehlten, ebenso Drüsenschwellungen. Der Augenhintergrund bot keine Besonderheiten, ebensowenig die inneren Organe der Brusthöhle. Nur am Herzen waren leise systolische Geräusche wahrzunehmen, die wir als anämische ansprachen. Der Blutdruck betrug $^{140}/_{100}$ mm Hg nach Riva-Rocci. Die Milz zeigte keine nachweisbare Vergrößerung, auch die Genitalorgane gaben keinen pathologischen Befund. Die hämatologische Untersuchung ergab eine hypochrome Anämie: Hämoglobin nach Sahli 35%, Erythrocyten 2 100 000, Leukocyten 5200, Färbeindex 0,83. Im roten Blutbild fiel nur eine geringe Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie auf. Es fanden sich Normoblasten, keine Megaloblasten. Das weiße Blutbild war normal. Eine Klopfempfindlichkeit des Sternums und anderer Knochen war nicht vorhanden. Bei wiederholter Ausheberung des Magens stellte sich nur eine geringe Subacidität heraus, eine Gastritis lag nicht vor, pathologische Bestandteile wurden im Ausgeheberten nicht gefunden. Röntgenologisch konnte kein Ulcus oder maligner Tumor festgestellt werden. Die Untersuchung auf okkultes Blut fiel negativ aus. Nach Schmidtscher Probediät bot der Stuhl nicht die typischen Merkmale des sog. gärungsdyspeptischen Stuhls. Die Untersuchungen von Blut, Stuhl und Urin auf Typhus, Paratyphus, Ruhr usw. blieben ergebnislos. Es bestand keine nachweisbare Tuberkulose. Die Bakterienflora des Dünndarms war im oberen Jejunum der Norm entsprechend, im unteren traten neben den obligaten Keimen Streptokokken in langen Ketten auf, die im Verlauf des Ileums an Zahl ganz bedeutend zunahmen. Während die Milchsäurebakterien und -streptokokken fast völlig verschwunden waren, behaupteten sich die gramnegativen Angehörigen der Dünndarmflora in etwa; den Hauptteil indes machten die Streptokokken aus, die sich in der Kultur als stark hämolytisch erwiesen. Daneben wucherten wenige Staphylokokken, jedoch keine Putrificusarten und Buttersäurekeime. Auf Grund des Bakterienbildes schlossen wir eine endogene Infektion aus, aber auch eine Diagnose nach blutmorphologischen Gesichtspunkten schien den Kern der Sache nicht zu erfassen. Während des dreiwöchigen Klinikaufenthaltes besserte sich das Befinden ein wenig, die Patientin wünschte dann ihre Entlassung, kam aber nach 9 Monaten in einem desolaten Zustand zurück. Ihr Befinden hatte sich einige Zeit auf der Stufe gehalten, wie er sich bei ihrer Entlassung darbot, bald aber wieder fortschreitend, nicht in Remissionen, verschlimmert. Die Beschwerden glichen den oben skizzierten fast völlig. Auffallend war die außerordentliche Schwäche der Patientin. Ikterus bestand nicht, die Temperatur bewegte sich bei rectaler Messung zwischen 37 und 38° C. Geringe Ödeme wurden als kachektische angesprochen. Die Zungenoberfläche war nicht glatt und atrophisch, das Sternum und die anderen Knochen nicht klopfempfindlich, die Milz nicht nachweisbar vergrößert, und wiederum fand sich im Stuhl nach fleischfreier Kost kein Blut. Eine Magen- und Darmpassage konnte wegen der Hinfälligkeit nicht vorgenommen werden. Die Magensafttitrationswerte zeigten eine Subacidität, die Fermentsekretion war ungestört, Blut fehlte. Die Blutwerte hatten sich bedeutend verschlechtert: Hb 29%, Erythrocyten 1 800 000, Leukocyten 4600, Färbeindex 0,8. Kernhaltige rote Blutzellen waren nicht vorhanden, dagegen Anisocytose,

Poikilocytose, Polychromasie. Die Resistenz der Erythrocyten war normal. Im weißen Blutbild betrugen die Neutrophilen 35%, die Lymphocyten 64% (große 40, kleine 24), die Übergangsformen 1%, Myelocyten nicht nachweisbar. Im Urin war das Urobilin nicht vermehrt, die Indicanreaktion fiel dagegen stark positiv aus. Nach dem Blutbild hätte man eine lymphatische Aleukämie mit den Begleiterscheinungen einer aplastischen Anämie annehmen können, doch fehlten Schwellung der Lymphdrüsen, der Milz und der Leber. Auffallend waren aber die gehäuften, stark durchfälligen, stinkenden, dunklen Stühle von alkalischer Reaktion, die einzelne Klümpchen aufwiesen. Schleim war nicht nachweisbar. Gärungsstühle traten nicht auf. Nach Probediät stellte sich ein fäulnisartiger Stuhl ein. Das ganze Krankheitsbild machte einen septischen Eindruck. Die Untersuchung von Blut und Faeces auf Typhus und Dysenterie verlief resultatlos, dagegen konnten jetzt aus dem Blut hämolytische Streptokokken gezüchtet werden. Die Darmflora wies gegenüber den erstmaligen Untersuchungen nur insofern eine Änderung auf, als die Streptokokken sich nunmehr auch in höheren Dünndarmabschnitten zeigten und die Kolikeime ebenfalls an Zahl zugenommen hatten. Die Autopsie wurde leider nicht gestattet.

Mit Rücksicht auf 3 weitere Fälle von sekundärer kryptogenetischer Anämie mit intestinalen Erscheinungen, bei denen ebenfalls im unteren Dünndarm eine üppige Streptokokkenflora nachgewiesen wurde, dürfte es wohl als gerechtfertigt erscheinen, bei solchen Krankheitsbildern neben anderen Faktoren an eine enterale Genese zu denken, zumal durch die Arbeit von Faber, Borchgrevink und Meulengracht bekannt ist, daß sich sekundäre Anämien, mitunter auch perniziösen Charakters, bei pathologischen Zuständen des Dünndarms, z. B. chronischen Strikturen, entwickeln können. Einen Beweis stellen diese Beobachtungen natürlich noch nicht dar, was ich besonders betonen muß, weil sie in der neueren amerikanischen Literatur als Stützen für die Theorie der enterogenen Sepsis hingestellt werden. Vielleicht wird die Prüfung der Durchlässigkeitsverhältnisse oder Tierexperimente zur Förderung unserer Kenntnisse beitragen, vorläufig müssen wir uns bescheiden, durch Sammeln von Tatsachenmaterial die Grundlagen zu schaffen. In diesem Sinne dürfte auch folgender Fall von sekundärer kryptogenetischer Anämie zu werten sein.

Ein Kranker mit sekundärer Anämie, die anfangs auf Blutungen aus geringgradigen Mastdarmvaricen zurückgeführt wurde, beherbergte in seinem unteren Ileum und im Coecum fast eine Reinkultur von Tetanusbacillen, die im Tierversuch hochpathogen waren (van der Reis). Neben diesen Anaerobiern war die Darmflora weitgehend verändert, Eiweißfäulniskeime und Bac. faecalis alcaligenes fanden sich in ansehnlicher Menge im unteren Ileum, während die Besiedlung des Jejunum und oberen Ileum unverändert war. Über Darmstörungen klagte der Patient nicht, doch enthielten die Stühle Beimengungen von Blut aus den Varicen. Tetanusartige Symptome fehlten im Krankheitsbild vollkommen. Es ist bekannt, daß Tetanusbacillen nicht selten in den Darmentleerungen des Menschen vorkommen, wohin sie durch den Genuß von ungekochten Gemüsen, Salat, Radieschen, Obst gelangen können (Pizzini, Sormani, Vincent, Tutloch, Kolle-Hetsch, v. Stenitzer, Tenbroek und Bauer, Buzello und Rahmel), aus unseren Beobachtungen geht aber hervor, daß auch eine wirkliche Ansiedlung im Darm (die erste Beobachtung

erstreckte sich über 3 Monate) möglich ist. Man könnte einwenden, daß die sekundäre Anämie mit dem Vorkommen der Tetanusbacillen im Darm nichts zu tun habe, sondern durch die Hämorrhoidalblutungen hervorgerufen worden sei. Die Blutungen traten aber nicht nur bei der ersten Krankenhausbehandlung (1. IX. bis 30. XI. 1921) auf, sondern hielten auch noch bei der zweiten (14. I. bis 23. I. 1922) und der dritten (22. III. bis 8. IV. 1922) in demselben Maße an. Die Anämie dagegen hatte sich nach dem Verschwinden der Tetanuskeime in eindrucksvoller Weise gebessert. Bei der Einlieferung betrug die Zahl der Erythrocyten 1 980 000, der Hämoglobingehalt 24 und der Färbeindex 0,63. Es bestand Aniso- und Poikilocytose, und auf 100 Leukocyten wurden zwei Normoblasten gezählt. Bei der ersten Entlassung waren die Tetanusbacillen, deren H-Ionenoptimum bei 7,3 liegt, aus dem Darm verschwunden, ob infolge von tiefen Dünndarmspülungen mit dünnen HCl-Lösungen oder nur post, aber nicht propter hoc, oder ob schließlich die Arsen- und Eisentherapie dabei eine Rolle spielte, mag dahingestellt sein. Die Erythrocytenwerte waren auf 4 690 000, das Hämoglobin auf 64% und der Färbeindex auf 0,68 angestiegen, die kernhaltigen Roten verschwanden. Bei der dritten Entlassung hatte sich trotz des Fortdauerns der geringen Darmblutungen der Blutbefund weiter gebessert, die Zahl der roten Blutkörperchen betrug 5 290 000, Hb 70%, Färbeindex 0,67. Außer einer geringen Anisocytose fanden sich im roten Blutbild keine Besonderheiten mehr. Der Allgemeinzustand war gut und der Patient vollkommen arbeitsfähig.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die sekundäre Anämie durch die Tetanusbacillen hervorgerufen wurde, und ganz allgemein gesagt, ob das Tetanustoxin unter besonderen Bedingungen vom Darm aus resorbiert werden und hämotoxisch wirken kann. In den Intestinaltractus eingeführtes Toxin zeigt normalerweise keine Wirkung, da es von der intakten Schleimhaut nicht resorbiert und von den Verdauungssäften zerstört wird (v. Stenitzer), doch gelingt es experimentell, recht erhebliche Giftmengen aus dem mit Galle vorbehandelten Darm zur Resorption zu bringen (Dietrich). Aber nicht nur der Galle kommt diese Eigenschaft zu, sondern auch einem Teil der Gallenbestandteile (Dietrich) wie Desoxycholsäure und desoxychlosaurem Natron, so daß eine Förderung der Resorption großer Moleküle durch die Galle und ihre Salze angenommen werden muß. Nun fehlten aber bei unserem Patienten alle tetanusähnlichen Symptome, der krampferregende Teil des Giftes, das Tetanospasmin gelangte also nicht zur Wirkung. Der Nachweis des Tetanustoxins im Patientenblut durch subcutane und intramuskuläre Verimpfung von Serum und Gesamtblut auf Kaninchen gelang nicht, was nicht besonders überraschend ist, da nur größere Mengen Tetanusgift, die in einem infizierten Körper kreisen, durch Verimpfung auf Tiere nachzuweisen sind (Kolle-Hetsch). Dagegen war es möglich, im Patientenblut Tetanusantitoxine festzustellen. Zwei Kaninchen, denen eine Dosis von Tetanustoxin, die ein drittes gleichschweres Tier unter typischen Erscheinungen getötet hatte, und gleichzeitig Patientenblut einverleibt wurde, blieben am Leben. Bei Normalpersonen und gesunden Tetanusbacillenträgern konnte Verfasser in Übereinstimmung mit Hamburger, Buxton und Glenny niemals Antitoxin im Blut nachweisen, während es Tenbroeck und Bauer gelang. Verfasser versuchte weiterhin bei Kaninchen durch wiederholte transduodenale Applikation von Tetanustoxin mit Galle eine experimentelle Anämie zu erzeugen.

Bei zwei Versuchstieren war keine Wirkung zu erkennen, bei einem dritten ging das normale Blutbild von 5300000 Erythrocyten, Hämoglobingehalt 76% (Sahli), Färbeindex 0,71 nach 9 Tagen auf 4300000 Rote, Hb 60%, Färbeindex 0,69 zurück. Bei einem vierten wurden folgende Werte erzielt: normaler Befund: 5600000 Rote, Hb 77%, Färbeindex 0,68; nach 12 Tagen: 4100000 Rote, Hb 55%, Färbeindex 0,671. Beidemal traten außerdem Normoblasten auf.

Wenngleich der Nachweis des Tetanusantitoxins im Blute des Patienten und die Erzeugung einer experimentellen Anämie beim Versuchstier durch enterale Toxinverabreichung gelungen sind, darf dieser Einzelbefund nicht ohne weiteres verallgemeinert werden. Das veränderte Vegetationsbild des Darms und das Auftreten darmfremder Keime bei Anämien ist vorerst nur als ein neuer Befund zu buchen. Für die generelle Entscheidung der Frage nach der ätiologischen Bedeutung der geschilderten Verhältnisse ist mehr Tatsachenmaterial zu sammeln und insbesondere die Durchlässigkeit der Darmwand unter normalen und pathologischen Verhältnissen für Bakterientoxine und Stoffwechselprodukte zu untersuchen. Die Isolierung hämotoxischer Produkte aus dem Darmkanal wird immer mißlich sein, zumal die Verhältnisse im Darm der Versuchstiere bedeutend von denen des Menschen abweichen und die Züchtung von Bakterien oder die Gewinnung von Toxinen post mortem aus den Mesenterialdrüsen des Menschen nicht mehr zu den intravitalen Verhältnissen in Parallele gesetzt werden dürfen, da schon in der Agone eine Änderung in der Durchlässigkeit der Darmwand auftritt. Solange es nicht möglich ist, die Durchlässigkeit der Darmwand intra vitam zu untersuchen, wird es notwendig sein, indirekt vorzugehen und die Wirkung der Implantation einer normalen und Verdrängung der jeweiligen pathologischen Flora zu beobachten und über diesen Umweg die Beteiligung oder Nichtbeteiligung einer enteralen Noxe festzustellen.

5. Enterogene Autointoxikation.

Die besprochenen Verhältnisse der primären und sekundären Anämie gehören zwar in gewissem Sinne auch in das große Gebiet der enterogenen Autointoxikation, ihre Heraushebung dürfte aber einerseits durch strikte Innehaltung der unten folgenden Definition gerechtfertigt erscheinen, andererseits dadurch, daß wir bemüht sein wollen, aus diesem Sammelbecken unklarer und vager Begriffe alles zu entfernen, was zu bekannten Krankheitsbildern in Verbindung gebracht werden kann. Die Bouchardsche Lehre der enterogenen Autointoxikation ist durch die Theorien Metschnikoffs und Combes, hauptsächlich aber durch die Übertreibungen Lanes, die das Kolon als überflüssige Giftquelle ausgeschaltet wissen wollten und lediglich durch Unterdrückung der Fäulnisprozesse mit Hilfe von Yoghurtbacillen die Arteriosklerose und das Altern überhaupt aufhalten zu können glaubten, mit Recht in Mißkredit geraten (Lenz). An dieser Stelle soll die intestinale Selbstvergiftung nur soweit besprochen werden, als sie von darmeigenen Keimen und ihren Umsetzungsprodukten ausgeht, während die von pathogenen Erregern, z. B. Choleravibrionen, ausgehende Giftwirkung zwar eine enterogene Intoxikation darstellt, aber keine Autointoxikation und richtiger als Infektionstoxikose angesprochen

wird. Von einer Selbstvergiftung im strengsten Sinne des Wortes darf eigentlich nur gesprochen werden, wenn wir die darmeigene Bakterienflora als integrierenden Bestandteil des Organismus ansehen (Morawitz). Die giftig wirkenden Stoffe können sowohl im Dünndarm (Typhus) als auch im Dickdarm gebildet werden. Die letzten Jahre haben geringe Fortschritte in der Kenntnis des Vorkommens und der Bedeutung der von Bakterien ausgehenden Autointoxikation gebracht. Vor allem fehlen meistens wirklich eindeutige Beweise.

Bei reichlicher Eiweiß-, vor allen Dingen Fleischkost, werden unter besonderen Umständen Abbaustufen des Eiweißes wie Phenol, Indol, Skatol, Oxysäuren usw. in exzessiver Weise resorbiert und gehen zum Teil in den Harn über. Einzelheiten finden sich in dem Kapitel über den Eiweißabbau. Es wird angenommen, daß besonders die proteolytischen und peptolytischen Darmkeime dabei eine Rolle spielen, und vielleicht noch andere schädliche Bakterienstoffwechselprodukte und giftige Substanzen gebildet und resorbiert werden (Albu, v. Noorden). Weiter reichen unsere Kenntnisse nicht. Als wesentliche Quelle aller enterogenen Gifte sind — ich folge dabei den Ausführungen Ad. Schmidt-v. Noordens — die Eiweißkörper (Senator) anzusehen, besonders deren unvollkommen abgebaute Stufen von Albumosen- oder Peptoncharakter, die von Darmbakterien (Andrewes), hauptsächlich von wirklichen Proteolyten (u. a. den Kolibacillen), gebildet werden sollen (Gompertz und Vorhaus), während normalerweise nur Peptide resorbiert werden. Die Aufsaugung von artfremdem Eiweiß, schädlichen Bakterienstoffwechselprodukten und anderen giftigen Substanzen (Albu, v. Noorden) durch eine irgendwie veränderte Darmwand gibt Gelegenheit zur Entstehung anaphylaktischer Erscheinungen, wie sie bei manchen Menschen nach Genuß besonderer, sonst harmloser Speisen (Idiosynkrasie) auftreten (Friedberger). Vielleicht sind Störungen der Temperaturregulation (Edlefsen), Einflüsse auf das Nervensystem, Hauterkrankungen, Oedema cutis circumscriptum (Staehelin), Urticaria, Toxidermien, Erythema exsudativum — vor allem bei Obstipation (v. Noorden und Salomon, Pauchet) — auf solche Ursachen zurückzuführen. Neuerdings dachte Elschnig bei der zum Teil unklaren Pathogenese der Iridocyclitis an eine enterogene Toxikose nach Resorption abnormer Eiweißabbauprodukte (Přibram). Die Giftigkeit resorbierter aromatischer Eiweißabkömmlinge wie Phenol, Indol, Skatol, Kresol, die durch Bakterieneinwirkung entstehen können, ist bekannt (Ury, Schütz, Baumstark, Herter, Metschnikoff, Gautier zitiert nach v. Noorden, Distaso Goiffon und Nepveux). Es bestehen jedoch berechtigte Zweifel, ob auch bei exzessiver Eiweißfäulnis hinreichend große Mengen dieser Stoffe entstehen können, um ernstere Vergiftungserscheinungen hervorzurufen, ob nicht vielmehr die normalen Schutzvorrichtungen des Körpers eine Entgiftung herbeiführen (Rodella, Herter und Wakeman). Auch ist es noch sehr umstritten, ob die Resorption der Fäulnisprodukte durch eine hinzukommende Obstipation so befördert werden kann, daß es zur Autointoxikation kommt. A. Schmidt ist nicht der Ansicht, daß die bei Verstopfung oft geklagten Beschwerden wie Benommenheit im Kopf und Schwindel als Zeichen intestinaler Vergiftung aufzufassen sind, zumal bei Obstipation die Fäulnisvorgänge nicht gesteigert sein müssen (Ury), weil die Indolbildner im eingetrockneten Kot schlecht gedeihen (Baar) und der Bakteriengehalt der Faeces sogar vermindert ist (Strasburger, C. C. Baß). Dagegen glauben v. Noorden

und Krehl, daß sich bei habitueller Stuhlträgheit oftmals objektiv nachweisbare Schäden geltend machen. Das gelegentliche Auftreten der enterogenen Pentosurie (A. Alexander, v. Noorden) bei Verstopfung ist noch nicht näher erforscht.

Einen genauen Maßstab für die Erkennung der Umsetzungsprozesse, die zur Autointoxikation führen können, haben wir nicht. Die gewöhnlich geübte Bestimmung von Indican und Ätherschwefelsäuren im Urin liefert uns einen solchen nicht immer, da sie nur bei intakter Leber (Umber) Indikator für den Grad der Eiweißfäulnis ist und zudem lediglich Rückschlüsse auf die Größe der Resorption zuläßt, nicht auf die Größe der Bildung. Außerdem ist zu bedenken, daß im Darmkanal gewisse Bakterien diese aromatischen Körper weiter abbauen können und ein Teil mit dem Kot entleert wird. Jedenfalls ist die Hyperindicanurie, die zwar immer auf pathologische intestinale Vorgänge hinweist, kein Gradmesser für das Bestehen enterotoxischer Fernwirkungen (Baumann, Baar, Combe, Fr. v. Müller, Distaso, Albu). Die Verhältnisse dürften komplizierter liegen, und es scheint notwendig zu sein, im Darm selbst nach toxischen Produkten zu suchen, die in den Exkretionsprodukten nicht unbedingt aufzufinden sein müssen. Es könnte sich dabei auch um Aktivatoren im Sinne von Weichardt (abiurete Wuchsstoffe aus dem Körper) handeln, die nach Untersuchungen von v. Wassermann und Ficker die vermehrte Produktion einer sehr akut wirkenden giftigen Substanz in Kulturen des Bac. phlegmones emphysematosae bewirkt.

Besser sind wir über die Wirkungen von proteinogenen Aminen (s. a. S. 158/59) (Guggenheim, Iwao, Degrez und Dorleans) unterrichtet, und zwar besonders des Histamins (Gerard, Lieb), das die Magensaftsekretion fördert (Popielski), normalerweise im Darm entsteht (Hanke und Koessler), besonders bei Obstipation (M. Mutch) resorbiert werden kann (Maekins und Harrington), auf verletzten Hautstellen und nach subcutaner Injektion Urticaria erzeugt (Eppinger). Mellanby und Twort, Berthelot und Berthelot und Bertrand züchteten aus dem Darmkanal Bacillen, die Histamin aus Histidin abzuspalten vermögen (S. 159). Sie sollen hauptsächlich im diarrhöischen Stuhl vorkommen. Nach neueren Untersuchungen spielen Ptomaine und Schwefelwasserstoff keine Rolle bei dem Auftreten intestinaler Selbstvergiftungen (Erben, Hijmans van den Bergh). Nur die sog. familiär auftretende enterogene Cyanose, bei der trotz intensivster Blausucht Störungen der Atmung oder des Herzens fehlen, soll durch abnorme bakterielle Gärungen im Darm hervorgerufen werden. Die bläuliche Farbe wird durch die Schwefelverbindung des Hämoglobins bedingt.

Die Toxinbildung verschiedenster Darmbakterien (Magnus-Alsleben, L. Heß und R. Müller) möchte ich hier nur erwähnen, da sie bei Besprechung der Perniziosa schon zur Diskussion standen und wir heute noch keine exakteren Kenntnisse darüber besitzen. Die Toxizität vieler hierher gehöriger Keime ist bekannt, so daß ein genaueres Studium der Verhältnisse, unter denen sie vom Intestinaltractus aus eine Giftwirkung entfalten, weitere Aufschlüsse bieten kann. Andererseits dürfte es wohl unzutreffend sein, wenn die Allgemeinerscheinungen bei Enterocolitiden als Symptome intestinaler Selbstvergiftung angesprochen werden, da es sich bei diesen Zuständen meistens um darmfremde Keime handelt. Der Vollständigkeit halber wäre zu erwähnen, daß osteomalacie-

ähnliche Krankheitsbilder auf enterotoxische Vorgänge bezogen worden sind (Koll), ebenso der sog. intestinale Infantilismus (Herter, Vischer), Fälle von periodischem Erbrechen, wie es v. Leyden angegeben hat (Wegele) und sogar gewisse akute Psychosen (?) (Wagner von Jauregg, Karlbaum). Bindende Beweise dafür konnten jedenfalls nicht erbracht werden. Genauer erforscht ist die sog. enterotoxische Polyneuritis (v. Noorden). Es handelt sich dabei um eine sensible Polyneuritis mit gleichzeitigen Vagussymptomen. Die Berechtigung dieses Krankheitsbildes wird von Albu bestritten, während v. Noorden mit Hinweis auf das Vorkommen anderer endogener neurotroper Substanzen wie Cholin (le Heux, Arai), Histamin (Popielski, Dale), p-Hydroxphenyläthylamin (Brown) für seine Berechtigung eintritt. Nervenlähmende bakterielle Gifte kommen auch bei Infektionskrankheiten (Cholera, Botulismus, Dysenterie) vor und spielen wahrscheinlich bei dem terminalen Kollaps bei Ileus eine Rolle (L. R. Dragstedt, C. A. Dragstedt und Nisbet).

Die bakterielle Zersetzung der Kohlenhydrate dürfte kaum zu einer enterogenen Störung führen, nur die Wirkung der Aldehyde (v. Noorden) steht noch zur Diskussion, nachdem Shaw nachwies, daß z. B. einzelne Koliarten im Darm Formaldehyd bilden können und O. Loeb den schädigenden Einfluß der Aldehyde auf die Gefäßendothelien erkannt hat. Weiter weist v. Noorden auf die Möglichkeit einer Reizung der Darmschleimhaut durch die Gärungssäuren hin, wobei insofern eine katalysatorische Wirkung der Kohlenhydrate in Betracht kommt, als der Gasphlegmonebacillus auf kohlenhydrathaltigen Nährböden giftigere Produkte bildet als auf kohlenhydratfreien (Passini).

Die Wirksamkeit von Bakterienlipoiden, die nach der Resorption giftige Fernwirkungen entfalten und hämolytisch wirken sollen (vgl. ihre Erwähnung bei den Anämien), ist noch sehr wenig sichergestellt. Aus den Untersuchungen von Faustin, Tallqvist, Berger und Tsuchiya, Külbs, Bloch, Ewald und Friedberger, Mac Phedran, v. Steyskal, Lüdke und Fejes ist zwar zu entnehmen, daß sie hämolytisch wirken können, wir kennen aber die Bedingungen nicht, unter denen sie vom Darm aus wirksam werden.

Auf den unter unbekannten Bedingungen hämolytischen Einfluß der Ölsäure, die normalerweise z. B. in Form von Olivenöl und flüssigen Pflanzenfetten vom Darm aus nicht toxisch wirkt, hat Eppinger hingewiesen. Zu erwähnen sind noch die Untersuchungen von Joannovics und Pick, die bei Toluylendiaminvergiftung und Narkosen eine höhere Empfindlichkeit des Blutes gegenüber ungesättigten Fettsäuren, auch gegenüber Ölsäure fanden.

Die Möglichkeiten für die Entstehung der intestinalen Selbstvergiftung sind nach unseren bisherigen Kenntnissen sehr mannigfaltige, wir sind aber vorerst nur auf Vermutungen angewiesen, wann und unter welchen Verhältnissen es zu einer wahren Autointoxikation kommt. Die Schutzkräfte des Darms, seine Undurchlässigkeit, der Antagonismus der Flora, die Reaktionsverhältnisse im Gärgut und — allgemeiner gesagt — die normalerweise relativ große Nichtempfänglichkeit, Gewöhnung und Giftfestigkeit des Organismus auch bei Vorhandensein giftbildender Mikroorganismen (Bacillenträger!) verhüten die Entstehung von Selbstvergiftungen. Daß auch der Organismus imstande ist, Antikörper gegen die Stoffwechsel- und Abbauprodukte normaler Darmkeime zu bilden, geht aus den Versuchen von Whipple hervor, der

nachwies, daß nach Abschnürung von Dünndarmschlingen bei Hunden eine tödliche Resorption von Giftstoffen (Proteosen) erfolgte, aber durch Injektionen von kleinen Mengen gestauten Darminhalts aus diesen abgeschnürten Schlingen eine gewisse Immunisierung bewirkt werden konnte.

Der Mißkredit, den die Fragen der enterogenen Autointoxikationen genießen, ist zweifellos dadurch verursacht worden, daß häufig ohne exakte wissenschaftliche Grundlagen mit phantasievollen Übertreibungen oder aus Verlegenheit Krankheitszustände diesem Gebiet eingeordnet wurden, die mit ihm nichts zu tun haben. Andererseits aber heißt es über das Ziel hinausschießen und über die vorliegenden Befunde einfach hinweggehen, die Selbstvergiftung durch bakterielle Tätigkeit a priori zu leugnen. Die vielfachen Ansätze objektiver Forschung, die erwähnt wurden, geben nicht nur ein Bild von dem heutigen Stand der Frage, sondern zeigen auch die Möglichkeiten, wo eine Weiterarbeit angreifen kann.

6. Enterogene Infektionstoxikosen und Infektionen.

Auf die Berechtigung einer Abgrenzung der Infektionstoxikosen von den Autointoxikationen wurde zu Anfang des vorhergehenden Kapitels bereits kurz hingewiesen. Es soll auch jetzt keine Besprechung der pathogenen Bakterien erfolgen, die vermöge ihrer Toxine oder nach Durchwanderung der Darmwand selbst zu den bekannten Infektionskrankheiten führen (Botulismus, Cholera, Dysenterie, Typhus, Paratyphus), ich möchte vielmehr in der Hauptsache auf neuere Untersuchungen über die Bedeutung von Ansiedlungen pyogener Keime im Darm für die Entstehung intestinaler Toxämien eingehen. Während in der Klinik die Aufmerksamkeit schon seit längerem auf die Beziehungen zwischen Infektionsherden in den Zähnen, den Zahnfleischtaschen und den Tonsillen zu polyarthritischen Attacken und septischen Zuständen gelenkt ist, blieben bislang die Zusammenhänge zwischen diesen Herden und Infektionsherden im Darm unbeachtet. An Hand von Untersuchungen am Lebenden und am Leichendarm führten Aronovitch, Coleman und Einhorn, Dragstedt, Cannon und Dragstedt, Mutch, Cotton, Norman und Eggston, Pope, Wyman und Goldman den Nachweis, daß in der Tat pyogene Infektionen der Peyerschen Plaques intestinale Toxämien hervorrufen können, und zwar sollen diese sekundären Infektionsherde im Darm dieselben Keime enthalten wie die primären in den Zähnen und Tonsillen. Die darmfremden pyogenen Mikroben (Kokken) siedeln sich außer in den Peyerschen Plaques auch in den mesenterialen Lymphdrüsen an und führen zu Entzündungen der Schleimhaut und zu Abscessen. Im Anschluß daran sollen sich kardiovasculäre und renale Störungen entwickeln, Blutdrucksteigerung oder -herabsetzung, Rheumatismus, Arthritis deformans (Taylor), Ekzeme, Asthma, neurasthenische Zustände, Neuritiden, Fettsucht, Diabetes, Obstipation, Enteritis, Appendicitis, Cholecystitis, Colica mucosa, Verdauungsstörungen aller Art und Ekzeme auftreten können. Vor diesen Verallgemeinerungen, die sich zum Teil auf wenig charakteristische Befunde stützen, ist dringend zu warnen (s. a. M. Ch. Kahn).

Neben dieser Toxämie durch pyogene Infektion wird eine intestinale Toxämie durch Fäulnisprozesse, durch indol- und buttersäurebildende Mikroben beschrieben (Bac. aerogenes capsulatus und Bact. coli). Die Berechtigung zu diesen wohl zu weitgehenden Schlüssen leiten die Autoren aus den

Erfolgen der Therapie her. Eine Umwandlung der bestehenden pathologischen Darmflora, Vaccination und Darmspülungen, besonders des Dünndarms, sollen nämlich zu einer Besserung bzw. Heilung aller angeführten Krankheitszuständen führen, auch wenn krankmachende Keime schon in das Blut übergetreten sind (Norman und Eggston).

Die Tatsache des Vorkommens intestinaler Infektionsherde, wie sie auch van der Reis bei Fällen von sekundärer Anämie fand, ist zweifellos von weitgehendem Interesse und ermöglicht es vielleicht, manche Fälle kryptogenetischer Sepsis und Anämie aufzuklären. Aber vor einer so weitgehenden Verallgemeinerung, wie sie oben geschildert wurde, ist gewiß zu warnen, sie ist dazu angetan, die ganze Frage von vornherein in Mißkredit zu bringen, zumal von klinischer Seite — allerdings entgegen anderen Autoren (M. H. Fischer, Hurst) — schon der Zusammenhang zwischen Infektionen der Zähne und Allgemeinerkrankungen angezweifelt wird (Schottmüller). Eine Stütze der Theorie von der Bedeutung infektiöser Herde im Darm darf man in dem Vorkommen krankmachender Mikroben in Gallenblase und Pankreasgängen sehen, wenngleich es wohl feststeht, daß nur ein Teil der Infektionen vom Darm, der andere auf dem Blutweg erfolgt. Bei Anstellung des Steppschen Versuches resp. Verwendung des Ätherreizes nach Katsch gelingt es unschwer, mit den Darmpatronen oder der Duodenalsonde die Bakterien zu gewinnen und ihren Ursprung festzustellen. Die topische Diagnose entzündlicher Prozesse der Gallenwege durch getrennte bakteriologische Untersuchung von Leber- und Blasengalle und in gewissem Umfang auch des Pankreas erfährt dadurch eine erhöhte Sicherheit und größere Genauigkeit, die noch an Wert gewinnt, weil die Entscheidung für eine Operation bei Entzündungen oder z. B. bei Typhusbacillenträgern weitgehend von der Art der gefundenen Keime abhängt (Purjesz, Stepp, Katsch, Retzlaff, Roger, Bossert und Leichtentritt, Küster und v. Holtum, Gundermann, Huntermüller, Winterstein, Hecht und Mantz). So konnten die Keime, deren Auftreten bei Entzündungen der Gallenwege bekannt ist, auch aus dem Dünndarm gewonnen werden. Dabei kam Kliewe — im Gegensatz zu Naunyn u. a. — zu der Ansicht, daß nicht Kolikeime die hauptsächlichsten Entzündungserreger sind, sondern Staphylokokken. Außerdem finden sich Streptokokken, Typhus-, Paratyphuskeime und schließlich Proteus, Pyocyaneus, grampositive Stäbchen, Pneumokokken, Heubacillen, Sarzinen, Sporenbildner. Der Zusammenhang zwischen lokalen Entzündungen im Dünndarm, deren Diagnose bis vor kurzem nicht möglich war, und Affektionen der Gallenwege (Einhorn) und des Pankreas (Katsch) gewinnt jedenfalls eine erhöhte klinische Bedeutung.

Zweifellos ist manches, was gewöhnlich als Intoxikation bezeichnet wird, wahre Infektion, die nach Durchtritt von Keimen durch die durchlässig gewordene Darmwand entsteht. Eine genaue Differenzierung dieser Zustände ist allerdings unmöglich. Auch wird nicht jedes Durchwandern von Mikroben eine Erkrankung zur Folge haben müssen, da die Keime im Organismus zugrunde gehen können. Unter Umständen kommt es auch nur zur Subinfektion (Adam).

Zu den Infektionen gehören unter anderen Kolibacillosen und Kolisepsis, die von dem gewöhnlichen Darmkoli ausgehen, zu entzündlichen und geschwürigen Veränderungen der Darmwand, Verschleppung in andere Organe und zu Eiterungen, Abscessen und zu allgemeiner Sepsis Veranlassung geben

(v. Noorden, Lenhartz, Jacob, Brian, Wiens, Jochmann, Panton und Tidy, Moorhead, Étienne und Joyeux, Liebermeister, de Bessé, Mac Pherson und Losée, Fejes, Posner, Rollston, Naunyn, Musser, Leschke, Draper, Pope, Holzman, Widal und Lemierre und Rodin, Trémorolières und Lasarice, van Hoogenhuyze und de Kleyon, Neustadtl und Steiner, Neustadtl, Felty und Keefer, Gilbert und Dumont, Besson und Ehringer). Ob es sich in manchen Fällen um besondere Kolirassen handelt, oder ob die Darmwand infolge pathologischer Veränderungen für die normalen Keime durchgängig geworden ist, harrt noch der Aufklärung.

Im folgenden möchte ich eine kurze Zusammenstellung anderer Erreger geben, die enterogene Sepsis hervorrufen können, ohne eine lückenlose Aufzählung der Literatur anzustreben:

Streptococcus lacticus = Enterokokkus: Hulet und Rosenthal, Leroux und Lorrain, Courtois-Suffit und Trastour, Hudélo und Déhérain, Kocher und Tavel, Loiseleur, Sacquépée und Loiseleur, Laignel-Levastine und Baufle, Roque und Levy und Chevalier, Bondy, Traugott, Hüssy, Donaldson.

Streptokokken: Eberth, de Cérenville, Tavel, Eguet und Krumbein, Kocher und Tavel, Schottmüller.

Staphylokokken: Jacob.

Tetragenus: Laignel-Levastine und Baufle, Meltzer.

Pneumokokkus: Lenhartz, Severin, Ortner, Dalmer, Otten.

Lactis aerogenes: Cimmino, Stern, Hirschbruch und Ziemann.

Pyocyaneus: Ehlers, Öttinger.

Faecalis alcaligenes: Hamm, H. Straub und Krais.

Proteus: Foa und Bonomme, Pfaundler, Jaeger, Henschen und Reenstierna, Belogolowy, Harrington.

Bac. phlegmones emphysematosae: Baugher (Bakteriämie), Jochmann, Garnier und Simon.

Bac. oedematis maligni: Grigorjeff und Ukke.

Gruppe der Erreger der **hämorrhagischen Septikämie**: Lorey, Kaunitz und Travinski.

Fusiforme und funduliforme Bacillen: Kasper und Kern, Maresch, Ghon und Sachs, Heyde.

7. Die endogene Infektion des Dünndarms durch darmeigene Keime.

Nicht nur die Ansiedlung darmfremder Bakterien oder die Fernwirkungen der seßhaften Flora bzw. ihr mechanisches Passieren der Darmwand oder Eindringen in die Blut- oder Lymphbahn vermögen Schädigungen verschiedenster Art hervorzurufen, sondern auch das Einnisten darmeigener Keime an Stellen des Darmkanals, an denen sie sich normalerweise nicht finden. Wenn also bei Ernährungsstörungen bakterielle Ursachen in Frage kommen, wird man nicht immer nach darmfremden Erregern zu suchen, sondern auch das Augenmerk auf Störungen der normalen Besiedlungsverhältnisse zu richten haben. So fand

Verfasser bei Gärungs- und Fäulnisdyspepsie im Dünndarm einen durchaus veränderten Typ der Keimverteilung. In auffälliger Parallele zu der endogenen Infektion der Säuglinge (Moro, Hahn, Klocman und Moro, Bessau, Adam, Scheer u. a.) konnte im Jejunum und Ileum ein üppiges Überwuchern von Koli-Aerogeneskeimen festgestellt werden. Die größere Reichhaltigkeit der Flora wurde auch von Bogendörfer und Buchholz bestätigt. Diese Autoren fanden neben Bact. coli zahlreiche acidophile Arten und Anaerobier. Gelegentlich, aber nicht regelmäßig, konnte ich den sog. gärungstüchtigen Dyspepsiekoli (Adam) nachweisen. Auf Grund von Untersuchungen des ingestafreien Darms wurde gefolgert, daß es sich bei dieser Störung des Vegetationsbildes um eine Wandinfektion, nicht um eine primäre Chymusinfektion handeln müsse. Der Fermentgehalt war nicht auffällig verändert, Bakteriophagen gegen Koli und andere Darmkeime scheinen nach bisherigen Untersuchungen von Prausnitz und van der Reis nur selten vorzukommen und deshalb nicht wesentlich ins Gewicht zu fallen. Die aktuelle Reaktion, die gewöhnlich schwach sauer ist (van der Reis und Schembra), wich im oberen Dünndarm wenig von normalen Verhältnissen ab, war aber insofern gestört, als schon nach Einnahme eines mäßigen kohlenhydrathaltigen Frühstücks höhere Säurewerte auftraten, die erst nach längerer Zeit wieder abnahmen. Im mittleren und unteren Dünndarm dagegen war p_H dauernd kleiner als 6,2, während es in der Norm größer ist und bis 7,3 beträgt. Wenn im Ileum bei der Gärungsdyspepsie eine stärker saure Reaktion herrscht als im Darm des Gesunden, so muß angenommen werden, daß entweder der Darmsaft nicht mehr imstande ist, die $H - OH =$ Isoionie im Darminnern aufrecht zu erhalten, oder daß die Kolivegetation trotz der im Darm vorhandenen Pufferwirkung die Säurebildung verursacht hat. Es handelt sich also mit anderen Worten darum, ob eine veränderte Dünndarmfunktion (Adam) oder die Bakterienansiedlung das Primäre ist. Ob dabei die Koliinfektion allein das Wesen der Erkrankung ausmacht, oder ob noch das Auftreten von Propionsäurebildnern oder ein Versagen der Cellulosefresser eine Rolle bei Zustandekommen und Unterhaltung der dyspeptischen Zustände spielen, muß noch weiter geklärt werden. Da die Reaktion im oberen und unteren Dünndarm Gesunder dem Entstehen einer Koliflora nicht hinderlich ist, müssen andere Faktoren maßgebend sein, die bei normaler Schleimhaut und Sekretion ihr Aufkommen verhindern und bei dyspeptischen Zuständen ihr Überwuchern begünstigen. Eine Stagnation mit nachfolgender primärer bakterieller Wandinfektion dürfte auszuschließen sein und eine primäre Koliaszension beim Erwachsenen ist noch nicht genügend gesichert (Kramár, A. F. Heß). Es muß aus diesem Grunde nach anderen Ursachen gesucht werden. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine Verschiebung in dem Verhältnis der sauren und basischen Valenzen, weil die aktuelle Reaktion im leeren gärungsdyspeptischen unteren Jejunum und Ileum saurer ist als normal. Die Säuerung als solche kann aber nicht den alleinigen Ausschlag geben, denn auch bei der Fäulnisdyspepsie weist der Dünndarm trotz alkalischer Reaktion eine üppige Kolibelegschaft auf, und die Gärungsdyspepsie — was v. Noorden letzthin betonte — schlägt nicht allzuselten plötzlich in Fäulnisdyspepsie um. Ein solcher Wechsel, der schon durch Verabfolgung von Abführmitteln, die eine Vermehrung der alkalischen Darmsekretion bewirken, hervorgerufen werden kann (v. Noorden), ist

möglich, weil Kohlenhydratgärung und Eiweißspaltung der Kolikeime keine Gegensätze sind, sondern im wesentlichen von der aktuellen Reaktion und dem Zuckergehalt des Milieus abhängen (Schiff und Kochmann; Schiff, Eliasberg und Mosse). Es liegt der Gedanke nahe, daß die pathologische Besiedlung die Folge einer Störung in der Sekretion des Darmsaftes (s. a. Léon-Meunier) ist, die vielleicht mit einer Schädigung der Darmwand einhergeht, zumal die Autodesinfektion weitgehend gestört ist (s. a. Winter). Die Sekretionsstörung dürfte sich als Sekretionshemmung (Gärungsstuhl) oder Sekretionsvermehrung (Fäulnisstuhl) äußern. Das Auftreten der Dyspepsie z. B. bei Hungerzuständen und nach Einwirkung von Hitze, nach Überfütterung, parenteraler Infektion, Vergiftungen (Adam), bei denen die Sekretion stark herabgesetzt ist, bestätigt unsere Ansicht über die Bedeutung der Sekretion. Gärungs- und Fäulnisdyspepsie sind demgemäß als Teilerscheinungen des Koliinfektes aufzufassen, der je nach den Reaktionsverhältnissen im Gärgut des Darms Gärung oder Fäulnis hervorruft. Auch der Ausdruck Dyspepsie trifft nicht den Kern, da die pathologischen Zersetzungsprozesse im Chymus – für die der Ausdruck Dyspepsie vorbehalten bleiben sollte — nur die Folge der Wandinfektion sind. Vielmehr empfiehlt es sich im Sinne Moros und seiner Schule von endogener Infektion des Dünndarms zu sprechen und je nach Art der Stühle von Gärungs- und Fäulnisstühlen bei endogener Dünndarminfektion. Die Bedeutung des auf Grund der Sekretionsanomalie an unrechter Stelle wuchernden darmeigenen Bact. coli für die Genese des Krankheitsbildes und die Unterhaltung des Zustandes ist augenscheinlich. Zu seiner Feststellung in den oberen Dünndarmpartien genügen neben einem einfachen Grampräparat 2 Tropfen des entnommenen Inhalts zur Anstellung der Milchgärprobe und Gärröhrchenprobe (van der Reis, s. S. 161), die die Diagnose sichern und die Verabfolgung einer Probediät erübrigen. Die Therapie der endogenen Infektion hat sich — sofern die entwickelte Ansicht allgemein anerkannt wird — nach Fernhaltung etwaiger äußerer Noxen, die oben angedeutet wurden, nicht in erster Linie gegen Gärungs- oder Fäulnisprozesse zu richten, die nur die Zersetzungsvorgänge im Endteil des Verdauungsrohrs charakterisieren. Sie hat vielmehr eine Änderung der Reaktionsverhältnisse und Unterdrückung der eingenisteten Kolivegetation anzustreben, deren Tätigkeit den pathologischen Ablauf der Verdauungsvorgänge verursacht und unterhält. Die bislang erzielten Resultate, die bei mehreren Kranken mit diesem Verfahren erzielt wurden, ermutigen, in dieser Richtung weiterzuarbeiten. Da die Besprechung einer antibakteriellen Therapie auch für andere Erkrankungen in Frage kommt, soll sie in einem besonderen Kapitel behandelt werden (S. 165).

8. Flora bei verschiedenen Krankheitszuständen.

In bewußtem Gegensatz zu früheren Arbeiten anderer Autoren möchte ich den Einzelbefunden darmeigener oder darmfremder Keime in den Faeces bei den verschiedensten Krankheitszuständen keine große Bedeutung beimessen. Wenn in diarrhöischen Stühlen ein Streptokokkus, ein Pyocyaneus, Fäulnisbakterien (Stutzer), Bac. reptans (Aznar), Proteus oder Anaerobier auftreten, auch in überwiegender Zahl, oder bei Obstipation eine Art zu fehlen scheint, so gibt dieses nicht a priori die Berechtigung, diese Keime in ursächliche Beziehung

zu dem vorliegenden Krankheitsbild zu bringen. So wichtig diese Einzelheiten unter Umständen werden können (Dawonson), würde ein solcher Weg wieder ins Verschwommene und zu übereilten Schlüssen führen. Auch das Auftreten granulosehaltiger Bakterien (Rodella, Zimmerli s. a. bei Schmidt-Strasburger und Schmidt-v. Noorden) bei Störungen der Stärkeverdauung, die Beziehung von Anaerobiern zu ruhrartigen Erkrankungen (Kulka) und die Bedeutung farbstoffbildender Mikroben bei infektiösen Darmprozessen (Kraus und Klaften) dürfte noch nicht restlos geklärt und spruchreif sein.

Das Studium der Keimbelegschaften (Schiller, Berthelot) und der Vegetationstypen im Darm bei Krankheiten aller Art wird vielleicht neue Aufschlüsse über manche Verdauungsstörungen geben können und in gewissen Fällen auch für die Ätiologie und Pathogenese von Wert sein. Neben den Bakterien spielen aber zweifellos noch andere, bislang unbekannte Faktoren eine Rolle. In diesem Zusammenhang ist auf die Befunde von Berthelot und Danysz und Renshaw und Fairbrother hinzuweisen, die aus dem Darm von Diabetikern grampositive, anaerobe, fakultativ sporen- und acetonbildende Mikroben züchteten — Bac. amyloclasticus intestinalis. Dieses Bakterium vermag stärkehaltige Nährböden zu zersetzen, wobei β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Buthylalkohol, Aceton und Zucker entstehen, und ist nach Ansicht der Autoren für den Diabetes von wesentlicher Bedeutung. Der Nachweis des Bac. amyloclasticus gelang dem Verfasser bislang nicht.

Da sich beim Morbus Basedowii im Urin kein Indican finden und das aktivierende Prinzip der Thyreoidea, das Thyroxin (Kendall), ein Abkömmling des Tryptophans sein soll, nimmt Harries an, daß bei solchen Kranken die Indolbildner im Darm fehlen und das Tryptophan in seiner Gesamtheit resorbiert und der Schilddrüse zugeführt wird. Andererseits führt er die Entstehung einer Struma parenchymatosa auf eine Infektion mit Indolbildnern aus der Koligruppe zurück. Nachuntersuchungen dieser Befunde liegen meines Wissens nach nicht vor, ebensowenig Bestätigungen der Bemühungen Dragstedts, die Epithelkörperchentetanie in Beziehung zu Darmkeimen zu bringen.

F. Die Bedeutung der Mikroben für den Ablauf der Verdauungsvorgänge.

1. Einwirkung auf verschiedene Nahrungsstoffe (arteigener Bakterienstoffwechsel).

Um eine antibakterielle Therapie richtig einstellen und ihren Wert demgemäß abschätzen zu können, ist es erforderlich, sich Klarheit über die Einwirkung der Darmbakterien auf die verschiedenen Nährstoffe und ihren eigenen Verwendungsstoffwechsel zu verschaffen. Die Darstellung wird daran kranken, daß wir über die physiologischen Fähigkeiten der Mikroorganismen in vitro noch nicht lückenlos unterrichtet sind und zudem nicht wissen, ob sich die Vorgänge im Darmkanal mit seinen komplizierter liegenden Verhältnissen ebenso abspielen und wie groß ihre Bedeutung gegenüber dem durch Enzyme verursachten Abbau ist. Im Reagensglas dürften sich die Prozesse schon aus dem Grunde schwer reproduzieren lassen, weil zwischenstufliche

Substanzen, die im Verdauungskanal resorbiert werden, im Reagensglas nicht in gleicher Weise abgefangen werden können und daher das Milieu verändern oder die weitere Aufspaltung verhindern, gegebenenfalls aber auch fördern. Weiterhin ist der Zufluß der verschiedenen Sekrete in Betracht zu ziehen. Eine Förderung der Kenntnisse, wie sie für die Fermente (Bogendörfer) und die Celluloseverdauung (van der Reis) schon angebahnt ist, wird am leichtesten mit den uns jetzt zu Gebote stehenden Verfahren an Ort und Stelle zu erzielen sein.

Der Zweck dieses Kapitels kann nicht der sein, eine „allgemeine Mikrobiologie“ zu schreiben, ich glaube vielmehr im Interesse der Sache und der Übersichtlichkeit hauptsächlich die wichtigeren jüngsten Ergebnisse etwas breiter behandeln zu sollen und die etwas älteren, die in den Werken von Kruse, Hirsch, Oppenheim, Hammersten, Abderhalden, Fuhrmann ausführlich behandelt sind, kürzer zusammenzufassen.

a) Einwirkung auf die Eiweißkörper.

Die Forschungen über die bakteriellen Zersetzungen des Eiweißmoleküls, die erst nach den chemischen Untersuchungen Emil Fischers richtig in Angriff genommen werden konnten, haben ihrerseits weitgehende Aufschlüsse über die aromatischen Bausteine herbeigeführt. Wir begegnen bei den mikrobiellen Wandlungen des Eiweißmoleküls hydrolytischen und bei der Fäulnis tieferen Spaltungen über die Aminosäuren hinaus. Die Proteolyse bestimmter aerober und anaerober Bakterienarten, die Gelatine und andere feste Eiweißkörper verflüssigen, war von vornherein wahrscheinlich und wurde schon frühzeitig experimentell festgelegt. Es handelt sich dabei um proteolytische Verdauungsenzyme, die in ihrer Widerstandsfähigkeit dem Trypsin, in ihrer Wirkungsweise dem Pepsin ähneln, im allgemeinen aber dem Trypsin näherstehen. Die Enzymwirkung z. B. von Bakterien aus der Heubacillengruppe geht häufig über die des Trypsins hinaus und ist imstande, Casein über Albumosen und Pepton in Leucin, Tyrosin, Tryptophan und aromatische Oxysäuren abzubauen (Kalischer, Harowitz-Wlassowa). Sichergestellt ist unter anderem die Aminbildung der Kolikeime (Schiff und Kochmann, Gompertz und Vorhaus). Wir finden dabei je nach Art der Bakterien und der ihnen gebotenen Lebensbedingungen folgende Reaktionsmöglichkeiten (Hirsch): 1. Die Bildung eines um ein C-Atom ärmeren Amins kann unter Abspaltung von Kohlendioxyd oder durch Reduktion und Abspaltung von Ameisensäure vor sich gehen. 2. Ein ebenso häufiger Vorgang ist die Bildung der entsprechenden Fettsäure durch Reduktion unter Abspaltung der entsprechenden Aminogruppe: reduktive Desaminierung. 3. Die Kombination von Aminbildung und reduktiver Desaminierung und 4. die alkoholische Gärung der Aminosäuren (Ehrlich). Nach Angaben von Delezenne und Breton sollen sich in den Kulturfiltraten von Koli-Aerogenesbakterien und einigen verflüssigenden Arten Substanzen finden, die gleich der Enterokinase des Darmsaftes das Trypsin aktivieren.

Neben diesen proteolytischen Enzymen findet sich in den Leibern mancher auch nicht verflüssigender Bakterien des Darms die sog. Endotryptase, die allerdings erst bei wenigen Arten genügend erforscht ist und u. a. auch in den Kolibakterien (Rettger) vorkommt. Sie wurde zuerst aus den Arbeiten

Salkowskis bekannt, der die durch sie bewirkte Autodigestion der Hefe von der Selbstgärung abtrennte. Im allgemeinen bilden sich bei dieser Selbstverdauung der Mikroben, die bei wachsenden Zellen ausbleibt, folgende Verdauungsprodukte (Kruse): 30% Basen (Hexonbasen, Diaminosäuren, Histidin, Arginin, Lysin und Ammoniak), etwa 70% Aminosäuren (Leucin, Asparaginsäure, Trypsin, Tryptophan). In geringen Mengen entstehen Nucleinbasen (Guanin, Adenin, Xanthin, Hypoxanthin) und Phosphorsäure (nach Barrenscheen und Beckh aus dem organischgebundenen Phosphor). Zumal bei der Hefe und einigen anderen Keimen darf das weitere Vorhandensein einer Nuclease (Hahn und Geret), Guanase, Arginase (Shiga) und eines synthetischen Enzyms, das Phosphorsäure in organische Bindung überführt (Iwanoff), angenommen werden (Kruse). Die Spaltung des Purinringes durch Darmbakterien stellten auch Schittenhelm und Schrötter, Ackermann, Tannhauser und Dorfmüller und Steudel und Ellinghaus fest. Am tiefsten soll die Spaltung bei Bac. proteus gehen, wo neben den eigentlichen hydrolytischen Verdauungsenzymen Aminosäuren spaltende Aminazidasen vorkommen, so daß das Eiweißmolekül bis zum Ammoniak abgebaut wird (Nawiasky). Durch ein weiteres Enzym, die Urease, vermögen u. a. Bact. coli und Streptokokkenarten Harnstoff zu spalten und zu kohlensaurem Ammoniak umzuwandeln (Literatur bei Lehmann-Neumann, Takahata).

Auch diese endocellulären bakteriellen Fermente, die in ihrer Wirksamkeit nach Kruse am meisten den autolytischen Fermenten der tierischen Zellen ähneln (Salkowski, Jacob, Friedr. v. Müller), aber wohl nicht streng von den proteolytischen Ektoenzymen abgegrenzt werden dürfen, führen den Eiweißabbau weiter als Trypsin und Enterokinase. Die physiologische Bedeutung beider Fermente, deren Tätigkeit sich hauptsächlich im Dickdarm abspielt, besteht darin, den Zellen leicht diffusible Eiweißstoffe zu liefern.

Die Definition der Eiweißfäulnis, die in der Hauptsache durch die exquisiten Fäulniserreger, deren Hauptvertreter Bac. putrificus und andere bestimmte Anaerobier sind, hervorgerufen wird, ist heute noch sehr wenig gesichert, weil die Lehre von der tieferen Eiweißspaltung durch die Bakterien (Würker, Tissier) noch sehr in den Anfängen steht. Die Fäulniserreger umfassen Keime, die das Eiweiß selbst zersetzen können, also ein proteolytisches Ferment besitzen, und solche, die nur die primären Spaltprodukte (Albumosen usw.) angreifen (peptolytisch). Im übrigen besteht keine strenge Grenze zwischen Fäulnisbakterien und anderen eiweißabbauenden Mikroben (Hirsch). Es bilden sich in der Hauptsache durch Aminbildung und reduktive Desaminierung Kohlensäure, wenig Wasserstoff und Sumpfgas; aus Cystin Schwefelwasserstoff und Methylmerkaptan, ferner durch Reduktion der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan und aromatische Säuren (Phenylpropionsäure, Paraoxyphenylpropionsäure, Skatolessigsäure = Indolpropionsäure, Skatolcarbonsäure = Indolessigsäure). Zu erwähnen ist ferner die Bildung flüchtiger Säuren (Butter-, Baldrian-, Phenolpropionsäure) (Kruse, Bienstock, Graßberger und Schattenfroh, Rodella, Achalme) und die besonders tiefe Spaltung der aromatischen Kerne, vor allem des Indolkerns durch den Bac. proteus.

Ich habe es absichtlich vermieden, näher auf Einzelheiten einzugehen, da die Angaben der Untersucher sich noch allzusehr widersprechen und sich daher eine zu langatmige Erörterung gerechterweise nicht hätte vermeiden lassen. Sicher festgestellt scheint zu sein, daß der Abbau der Eiweißkörper durch Darmbakterien physiologisch stark wirksame Umwandlungsprodukte und in seinen Endstadien einfachere Abbaustufen liefern kann als die Körperfermente und daß er somit der Assimilation und der Kraftlieferung dient.

Die Lehre von der bakteriellen Spaltung der Eiweißkörper trifft sich hier mit jener von der Autointoxikation, da manche intermediäre Spaltprodukte, die physiologisch wichtig sind, bei übermäßiger Bildung giftig wirken (Schittenhelm und Ströbel). In dem Abschnitt von der Autointoxikation wurden bereits einzelne Beispiele kurz erwähnt. An dieser Stelle soll auf einige Amine hingewiesen werden, die bei allmählicher Zufuhr vollständig entgiftet werden, bei zu schneller dagegen tödlich wirken können (Guggenheim und Löffler), ferner auf die blutdrucksteigernde Wirkung des Isoamylamins, die sich noch stärker im Tyramin wiederfindet, einem Amin, das ähnlich wie das Histamin auch auf die glatte Muskulatur der verschiedensten Organe stimulierend wirkt. Indol in Dosen von 25—200 mg verursacht Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit (s. a. Tissier). Bakterien, die bei Anwesenheit von Histidin Histamin bilden können (Ackermann, Dale und Laidlaw), wurden von Berthelot und Berthelot und Bertrand aus menschlichem Darminhalt bei Enteritis und Kolitis gezüchtet und Bac. aminophilus intestinalis benannt. Diese saccharolytischen, peptolytischen und Aminosäuren abbauenden Mikroben stehen dem Friedländerschen Pneumoniebacillus nahe und sollen in Verbindung mit dem gegen Eiweiß sehr aggressiven Bac. proteus besonders wirksam sein. Ein ähnlich wirkender Keim, den Mellanby und Twort fanden, unterscheidet sich vom Bac. aminophilus dadurch, daß er im sauren Medium unwirksam sein soll. Umgekehrt berichten Hanke und Kößler über Bildung von Histamin, Tyramin und Phenol aus Histidin und Tyrosin durch Kolibacillen oder Milchsäurebakterien in saurem Medium bei Anwesenheit von Kohlenhydraten. Über die vermeintlichen Beziehungen dieser Spaltprodukte zur Selbstinfektion wurde bereits in dem entsprechenden Abschnitt gesprochen.

Anhang: Einwirkung auf Cholin.

Cholin, das nach Untersuchungen von le Heux auch vom Darm gebildet und auf die Schleimhaut sezerniert wird, kann bei der Fäulnis entweder in Kohlensäure, Sumpfgas, Ammoniak und Methylamin zerfallen oder nach den Untersuchungen Briegers zu der giftigen Base Neurin oder zu Muscarin und Betain abgebaut werden.

b) Einwirkung auf Kohlenhydrate.

Während in chemischer Beziehung Eiweißfäulnis und Kohlenhydratgärung strikte Gegensätze sind, müssen diese Vorgänge vom bakteriologischen Standpunkt aus insofern zum Teil im Zusammenhang betrachtet werden, als bestimmte Bakterienarten in beiden Richtungen wirksam sein können. Kolibakterien z. B. sind Gärungs- und Fäulniserreger, sie bauen das Eiweißmolekül (im

Gegensatz zu Pfaundler), besser noch Pepton, zu Aminen ab und bilden aus Pepton Indol. Enthält der Nährboden neben dem Eiweiß noch gärfähiges Material, dann tritt zuerst eine Kohlenhydratgärung auf, während der Eiweißabbau erst parallel mit dem Sinken der Acidität mehr und mehr in den Vordergrund tritt. Beide Prozesse verlaufen also nebeneinander (Schiff und Kochmann, Schiff und Caspari, Fritz Müller), was für das Umschlagen der Gärungs- in Fäulnisvorgänge bei der endogenen Infektion (van der Reis) von Bedeutung ist.

Bei der Umwandlung der Kohlenhydrate, wie sie Bakterien neben den bekannten Körperfermenten hervorrufen können, handelt es sich in erster Linie um eine Verzuckerung der Stärke, wobei die Kohlenstoffavidität vieler Bakterien gesättigt wird. Es kommen dabei alle möglichen Arten von Stoffwechselvorgängen: Verflüssigungen, Hydrolysen, Spaltungen, Oxydationen, Reduktionen, Anhydridbildungen, Kondensationen und Synthesen in Betracht (Kruse). Die vielen älteren Untersuchungen über die Bakteriendiastase geben außerordentlich widersprechende Resultate. Als feststehend ist jedenfalls anzusehen, daß bei der diastatischen Stärkespaltung durch zwei Fermente, die Stärke lösen und verzuckern, Dextrin und (durch Hydrolyse) Maltose entstehen. Nach Angaben von de Sandro sollen normalerweise auch im Dünndarm amylolytische Bakterien vorkommen, während Wollmann sie dort, ebenso wie van der Reis, nicht fand. Im Dickdarm wuchern amylumabbauende Keime aus der Gruppe des anaeroben Bact. amylobacter van Tieghem. Die beim Stärkeabbau entstehenden Zucker werden zum Teil von den Bakterien weiter verarbeitet. Ob auch unter den Darmbakterien Arten vorkommen, die Dextrin in Maltose verwandeln, ist ungewiß. Bei der Hydrolyse der Disaccharide und Trisaccharide handelt es sich um Enzyme, die für die obligaten Darmmikroben scheinbar nicht in Frage kommen, zumal der Nachweis einer Lactase bei Milchsäurestreptokokken und milchsäurespaltenden Bakterien (Beijerinck) nicht unwidersprochen blieb (van Steenberghe, van der Reis).

Von größerer Wichtigkeit für die Klinik sind die tiefen Spaltungsgärungen der Kohlenhydrate, wobei die Säure- und Gasbildung für unsere Fragen an erster Stelle stehen, während die Alkoholbildung nur nebensächlich ist. Bei der Säurebildung, die allen obligaten oder fakultativen Anaeroben eigen ist (Smith) und mit oder ohne Gasbildung verlaufen kann, haben wir in erster Linie die Milchsäure zu erwähnen, die zwar in geringen Mengen von fast allen Keimen, in größerer und in Betracht kommender Quantität aber nur von den Milchsäurebakterien gebildet wird, die nach den früher erwähnten Befunden im Dünndarm darmeigen sind. Daneben werden, zum Teil nur in Spuren, noch andere Säuren frei: Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Bernsteinsäure, ferner Äthylalkohol, Aldehyd und Aceton. Das Säurebildungsvermögen der Keimarten ist ein verschiedenes; so entsteht bei der Kohlenhydratgärung durch Bact. lactis aerogenes mehr Milch- als Essigsäure, während Koli mehr Essigsäure liefert. Bei anderen Mikroben steht die Buttersäure im Vordergrund. Vielen Zuckervergärern ist ferner die Entbindung von Gas gemeinsam. Für unseren speziellen Zweck erscheint es von Bedeutung, daß der Hauptteil der normalen Dünndarmbelegschaft, die grampositiven Milchsäurebildner kein Gas bilden, während die Koli-Aerogeneskeime kräftige Gasbildner sind. In

der Hauptsache entstehen Wasserstoff und Kohlensäure. Auf diesem Unterschied beruhen die Milchgärprobe und Gärröhrchenprobe (van der Reis), die bei der endogenen Infektion erwähnt wurden und zur schnellen klinischen Orientierung über den Stand der Vegetation im Dünndarm dienen sollen.

Methodik: Milchgärprobe: Nach Entnahme einer Probe aus dem oberen resp. mittleren Dünndarm gibt man 2—4 Tropfen des gewonnenen Inhalts in ein Reagensglas mit steriler Magermilch, das für 12—24 Stunden bebrütet wird. Normalerweise, d. h. unter dem Einfluß der Milchsäurebakterien, gerinnt die Milch unter Bildung eines gallertigen, gleichmäßig glatten Kuchens, der nur selten von ganz spärlichen Gasblasen durchsetzt ist. Bei Anwesenheit von Koli-Aerogeneskeime gerinnt die Milch ebenfalls, aber das Gerinnsel ist infolge starker Gasbildung durchlüftet oder vollkommen zerrissen. Die überstehende Serumschicht ist trübe.

Gärröhrchenprobe: Der Inhalt wird in Gärröhrchen mit Trauben- oder Milchzuckerbouillon eingeimpft. Die Gasbildung oder ihr Ausbleiben ermöglicht die Diagnose.

Kurz zu erwähnen sind noch einige Angehörige der Gruppe der Säurelabbildner Gorinis, zu denen verschiedene Käsebakterien gehören und das Bact. cloacae Jordan, das ich bei Besprechung der Achylia pancreatica erwähnte und dessen physiologische Bedeutung neben der Säurebildung in seiner Verflüssigungsfähigkeit besteht.

Wenn auch mit größter Wahrscheinlichkeit bei dem bakteriellen Zuckerabbau keine toxischen Substanzen entstehen, so können durch die darmreizende und peristaltikerhöhende Wirkung mancher Fettsäuren, z. B. Milchsäure (Rasor) und Essigsäure, Darmstörungen hervorgerufen werden. Neueste Untersuchungen über die Peristaltik von Adam, der wie Trendelenburg und Ganter zu der Anschauung kam, daß der Dünndarm dem „Alles-oder-Nichts-Gesetz" unterworfen ist, scheinen allerdings nicht in diesem Sinne zu sprechen.

c) Einwirkung auf Zellmembranen und Pflanzenfasern.

Die vorliegenden Untersuchungen über Verdauung der Cellulose beschäftigen sich in der Hauptsache mit ihrer Ausnützbarkeit im Organismus überhaupt. Es fehlen noch alle näheren Kenntnisse über die Art und den Ort dieses Abbaus, besonders auch über seine Bedeutung für das Zustandekommen von Verdauungsstörungen. Vermutungsweise soll beim Menschen nur die bakterielle Cellulosezerstörung vorkommen. Betreffs der reichhaltigen Literatur verweise ich auf Lehmann-Neumann, Heim, Schmidt-v. Noorden, Kruse und auf eine im Druck befindliche Arbeit des Verfassers. Die Bearbeitung dieser Frage stößt auf besondere Schwierigkeiten, weil die Zellwände und Pflanzenfasern keine einheitliche Substanz darstellen, sondern in der Hauptsache Cellulosen, Hemicellulosen und Pentosane enthalten, in die zudem noch Stoffe verschiedenster Art inkrustiert sind. Für die Lösung der Mittellamelle der Pflanzenzellen (pektinsaurer Kalk) kommen ebenfalls Mikroben (Bac. amylobacter, Koli) in Frage, die mit Hilfe von Pektasen die Mittellamelle lösen und die Zellmembranen zum Quellen bringen. Die Celluloselösung wird auch zum Teil durch ein bakterielles Enzym, die Cellulase, bewirkt,

in der Hauptsache aber kommt sie durch die Wasserstoff- und Sumpfgasgärung zustande, die als Nebenprodukte einige Säuren liefern. Es ist wahrscheinlich, daß im menschlichen Darm nicht eine einzelne Bakterienart als Erreger der Cellulosegärung in Frage kommt (Shimizu, Khouvine-Delaunay, Khouvine), sondern verschiedene (unter anderen Bac. amylobacter), und daß bei Veränderungen der Darmflora, die wir bislang noch nicht erfassen konnten, diese Funktion gestört wird. Wenn ich auch noch keine abschließenden Befunde bringen kann, soll nicht unerwähnt bleiben, daß meine bisherigen Ergebnisse auch auf eine Mitbeteiligung der Dünndarmflora hindeuten, während die herrschende Ansicht bislang nur den Dickdarm als Ort der Celluloselösung ansah. Die schlechte Ausnutzung von cellulosereichen Nährstoffen bei der endogenen Infektion (Gärungsdyspepsie) würde dadurch in ein anderes Licht gerückt werden.

Die Bedeutung der ausschließlich mikrobiellen Celluloseverdauung (Thomas, Pringsheim und von Meerkatz), deren Ausnutzungsquotient 40—80% beträgt (Lohrisch), liegt in der Hauptsache darin, daß die in Zellmembranen eingeschlossene Stärke frei wird, aber auch darin, daß die Produkte der Gärung selbst, vor allem die Pentosane, aus denen z. B. Pflanzenfresser einen Teil ihres Energieumsatzes decken (v. Noorden), Energie liefern können. Letzten Endes beruht die ganze Verdaulichkeit von Brot, Gemüsen und Früchten (v. Noorden) auf der Verdaulichkeit der Zellmembranen und Faserstoffe (Rubner, v. Noorden-Salomon).

d) Einwirkung auf Fett.

Neben Eiweiß- und Kohlenhydratverdauung spielt der Fettabbau durch Bakterien eine geringe Rolle. Es ist zwar eine Reihe von Mikroben bekannt, die mittels Lipasen das Fett spalten (Eijkman, Avery und Cullen, Michaelis und Makahara) oder höhere Fettsäuren in niedere verwandeln (Bact. coli), wir wissen aber nicht, wieweit diese Fähigkeiten im Darmkanal verwertet werden und (Simon und Lohrisch) vor allem nicht, ob sie unter Umständen in Funktion treten, wenn die Fettspaltung durch Körperfermente ausfällt. Nach Fr. v. Müller soll die bakterielle Fettspaltung 9,14—13,4% betragen.

e) Einwirkung auf Gallenfarbstoffe.

Der Teil der nicht resorbierten Gallenfarbstoffe unterliegt im Darm bakteriellen Reduktionsprozessen, die aus Bilirubin Hydrobilirubin bilden (Fr. v. Müller, Beck, Thomas, Esser). Außerdem sollen im Kot nicht selten Cholecyanin, ein weiteres Umwandlungsprodukt des Bilirubins (Fr. v. Müller), und Leukoprodukte des Bilirubins (Hemibilirubin = Urobilinogen) vorkommen (Meyer-Betz). Der Ort dieser Umbildung soll normalerweise Coecum und oberer Dickdarm und unter pathologischen Bedingungen auch der Dünndarm sein (Ad. Schmidt). Ob sich diese Ansichten aufrechterhalten lassen, bleibe vorläufig dahingestellt, ich hoffe aber zu diesem Thema neue Befunde bringen zu können. Es muß noch bemerkt werden, daß die Theorie der bakteriellen Hydrobilirubinbildung von Steensma und Gilbert und Herscher nicht anerkannt wird. Letztere führen die Reduktion auf ein besonderes Ferment, eine Katalase, zurück (es dürfte eine Reduktase

gemeint sein). Für die enterogene Theorie spricht die Tatsache, daß im Darm und in der Gallenblase Neugeborener, denen die Fäulniskeime noch fehlen, keine Abbaustufen des Bilirubins gefunden werden (Meyer-Betz). Bei der Suche nach den ursächlichen Mikroben fanden Fischler sowie Thomas Bac. coli und proteus wirksam, Beck und Passini Fäulnisbakterien. Gegen die Untersuchungen von Passini, der einen schnellen Abbau von Bilirubin und Biliverdin durch anaerobe Fäulnisbakterien feststellte, aber nicht glaubt, daß die Bakterien aus ihnen Urobilinogen resp. Urobilin bilden können, machen Kaemmerer und v. Miller geltend, die Ergebnisse seien durch seine besondere Versuchsanordnung bedingt. Sie fanden vielmehr, daß ein obligater Anaerobier von der Art des Bac. putrificus Bienstock unter Mithilfe an und für sich unwirksamer Aerobier das Bilirubin im Dickdarm reduziert. Andere fermentative Keime wie das Bact. coli hemmen bei Vorhandensein gärungsfähigen Materials den Prozeß. In späteren Versuchen gelang es Passini und Czaczkes, Urobilinbildung durch einen Gasphlegmonebacillenstamm nachzuweisen.

Daß es sich beim Auftreten unveränderten Bilirubins im Kot nur um eine zu schnelle Darmpassage handelt, dürfte nicht in jedem Fall zutreffend sein, da dieser Befund sich auch bei festeren Entleerungen findet. Die Reagensglasversuche werden hier ebensowenig eine restlose Aufklärung bringen wie überhaupt in der ganzen Frage des mikrobiellen Bilirubinabbaus. Entscheidend wird erst die Untersuchung von Inhaltsproben aus verschiedenen Höhen des Darms sein, weil sich so etappenweise das Verschwinden des Bilirubins und das Auftreten seiner Umsetzungsprodukte verfolgen läßt.

f) Einwirkung auf Blutfarbstoff.

Hinsichtlich der Bildung von Porphyrin aus Blutfarbstoff denkt Kaemmerer ähnlich wie bei dem Entstehen von Hydrobilirubin an Beteiligung der Darmflora. Während Snapper u. a. einen fördernden Einfluß von Milchsäurebacillen für möglich hielten, und Günther eine Beteiligung von Bakterien nicht fand, gelang Kaemmerer der Nachweis einer Porphyrinbildung durch den Synergismus von Fäulnisanaerobiern (nach Art des Bac. putrificus) mit aeroben Bakterien. Das auf diese Weise dargestellte Porphyrin unterscheidet sich spektrometrisch von den bis jetzt bekannten durch starke Verlagerung der Streifen gegen das Rot (Fischer und Schneller). Die Porphyrinbildung soll der Ausdruck einer besonderen Darmfäulnis sein, für die das Vorhandensein stark reduzierender Anaerobier charakteristisch ist.

2. Der Verwendungsstoffwechsel der Darmbakterien.

Der arteigene Stoffwechsel der Bakterien, der in den vorhergehenden Abschnitten bezüglich der Verdauungsvorgänge im Darmkanal besprochen wurde, hängt in erster Linie von der Ernährungsphysiologie der Mikroben ab, von ihrem Verwendungsstoffwechsel, d. h. von der Frage, welche Nährstoffe und welche Bedingungen im Kulturmedium nötig sind, um für die Lebens- und Vermehrungsfähigkeit der Bakterien optimale Verhältnisse zu schaffen. So betrachtet, ermöglicht die Darmbakteriologie andererseits geradezu Rückschlüsse auf die Art der im Darm vorhandenen Nährstoffe und auf den

Ort der Assimilation bzw. Resorption der einzelnen Abbauprodukte. Das Studium des Verwendungsstoffwechsels der einzelnen Keimtypen ist unerläßlich für ein weiteres Eindringen in das Problem von der Bedeutung der Darmflora für den Organismus und gleichzeitig für das Verständnis der besonderen Keimverteilung im Intestinaltrakt (Braun und Cahn-Bronner, Adam, Schiff und Caspari, Blühdorn, van der Reis). Bei Verwendung einfachster künstlicher Nährböden und Innehaltung bestimmter H-Ionenkonzentrationen gelingt es, systematisch die verschiedensten Substanzen auf ihre Verwendungsmöglichkeiten für die Bakterien zu prüfen und festzustellen, welche von ihnen eine möglichst große Vitalität der Mikroorganismen garantieren. So hat sich herausgestellt, daß für Kolibacillen von den Kohlenhydraten Mono- und Disaccharide am stärksten vermehrungsfähig wirken, daß von den Polysacchariden Stärke gar nicht benutzt wird, Dextrin nur wenig. Tiefe Abbaustufen, wie Brenztraubensäure und Hexosediphosphorsäure, werden dagegen gut verwertet. Ein Gehalt von 0,5% Traubenzucker oder 0,05% Milchzucker steigert das Wachstum und die Zuckervergärung, wobei die Anwesenheit tryptischer Verdauungsprodukte fördernder wirkt als die peptischer, so daß unter solchen Bedingungen die Kolikeime neben dem Zucker gleichzeitig unabgebaute Eiweißmoleküle angreifen können. Ein Fehlen von Zucker soll die Indolbildung begünstigen (Rougentzoff); niedere Eiweißabbaustufen wie Harnstoff, Harnsäure, Aminosäure, wirken wachstumhemmend, Casein und Caseinate werden nicht verwendet, Tyrosin sehr schlecht und Albumin nur sehr langsam. Von den Fetten spielen Neutralfette, Öl- und Buttersäure und ihre Salze nur für die Erhaltung einer günstigen H-Ionenkonzentration, deren Bedeutung für alle bakteriellen Prozesse schon erörtert wurde, eine Rolle, während Glycerin und Alkaliseifen — Kalkseifen nicht — günstig wirken. Einige Salze wirken als Puffer fördernd, hemmend die Eisensalze und gewisse Kationen wie Ca und Mg.

Der Verwendungsstoffwechsel der Milchsäurearten, den ich nur ganz generell anführen möchte, weicht erheblich von dem soeben geschilderten ab. Sie sind ausgesprochen säureliebend, verkümmern aber auch, wenn der Endsäurewert, der für die verschiedensten Arten konstant ist, überschritten wird, verwerten von den Kohlenhydraten Stärke nur sehr schlecht, während von Mono- und Disacchariden je nach der Bakterienart Lactose, Saccharose oder Dextrose besonders fördernd wirken. Zuckerabbauprodukte werden nicht benutzt. Eiweiß und Peptone beeinflussen das Wachstum und den Stoffwechsel nicht, dagegen Caseinate bei Zuckerzusatz in ausgesprochenem Maße. Natrium- und Calciumseifen zeigen ebenfalls eine Begünstigung. Die Ernährungsphysiologie anderer Darmmikroben, besonders anaerober, ist noch zu wenig systematisch bearbeitet, um sie hier anführen zu können.

G. Allgemeine Bedeutung der Mikroben für den Organismus.

Bei einer Weiterarbeit in dieser Richtung, die allerdings eine Fülle von Einzelarbeit mit sich bringt, darf die Hoffnung gehegt werden, allmählich einen tieferen Einblick in die physiologische und pathologische Bedeutung der Darmbakterien für den Organismus zu gewinnen (Mereschkowsky). Wir

sind heute noch viel weniger als Nuttal und Thierfelder, Schottelius, Cohendy, Frau Metschnikoff, Belonowsky und Küster imstande, die Frage nach der Bedeutung für das Leben als solches zu beantworten. Gegen die bekannten Versuche der genannten Forscher, keimfrei aufgezogene Tiere mit steriler Nahrung zu ernähren, ist außer anderen Bedenken noch der Einwand zu erheben, daß vitaminfreie resp. -arme Kost verabfolgt wurde. Die Resultate sind allein aus diesem Grunde nicht eindeutig (Cohendy und Wollman). Es darf vielleicht hier eingeschaltet werden, daß neuerdings auf die Bildung von Vitaminen, insbesondere Vitamin B, durch obligate Darmkeime hingewiesen wird (Bierry und Portier, Portier und Randoin, Pacini, Russell und Wright, Bottomley, Harden und Zilva, Creekmur, Scheunert und Schieblich). Besonders die Arbeiten von Scheunert und Schieblich sind sehr beachtenswert.

Wichtiger als der weitreichende Streit, ob ein Leben ohne Darmbakterien möglich ist oder nicht, für den die geeignete Basis noch fehlt, sind die Einzeltatsachen, die in der vorliegenden Arbeit behandelt wurden. Sie tun dar, daß sich die intestinale Flora an dem Abbau von Eiweiß, Lecithinen (Cholin), Kohlenhydraten beteiligt und die Rohfaserstoffe (Cellulose, Hemicellulose, Pentosane) allein zerlegt, was besonders wichtig ist, weil bislang im Organismus keine entsprechenden Fermente nachzuweisen waren. Die Celluloselösung allein widerlegt schon die Angaben Herters von der Wertlosigkeit der Darmvegetation. Da die Verdauungssäfte Kohlenhydrate nur bis zu den Zuckern und Fette nur in Glycerin und Fettsäuren abbauen, dürfen die entsprechenden tieferen Spaltprodukte ausschließlich auf bakterielle Tätigkeit zurückgeführt werden. Ähnlich verhält es sich mit den tiefsten Eiweißspaltprodukten, wobei aber zu erwähnen ist, daß die Bakterien schon bei der Bildung der höheren Abbaustufen von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten die Körperfermente unterstützen können. Ob letzteres wirklich von Wichtigkeit ist, kann nicht gesagt werden. Über die Bedeutung der Vitaminbildung müssen noch weitere Erfahrungen gesammelt werden. Das Studium des Verwendungsstoffwechsels der einzelnen Mikroorganismen gestattet, auf das Vorhandensein bestimmter Nährstoffe in jenen Darmabschnitten zu schließen, wo sie wuchern. Andererseits wird es verständlich, daß nicht nur pathogene und darmfremde Keime den Ablauf der Verdauungsvorgänge und die Resorption und Dissimilation stören und Fernwirkungen ausüben können, sondern auch darmeigene Keime, wenn sie sich an falscher Stelle ansiedeln. Das aggressive Verhalten mancher Mikroben insbesondere den Eiweißbausteinen gegenüber liefert uns ferner eine exakte Grundlage für das Studium der intestinalen Autointoxikation und der Schädlichkeiten, die eine exzessiv wuchernde oder falsch eingestellte Flora verursachen kann.

H. Die antibakterielle Therapie.

Außer den rein erkenntnistheoretischen Fortschritten haben die im vorhergehenden Kapitel geschilderten Ergebnisse Gewinn für die Therapie verschiedenster Verdauungsstörungen und Darmkrankheiten gebracht. Die Beseitigung schädlicher Keimbelegschaften (vgl. unter anderen die endogene Infektion), deren Diagnose heute möglich ist, und die ein rationelleres Vorgehen

darstellt als nur die Bekämpfung der von ihr verursachten Stoffwechselvorgänge, kann auf verschiedene Weise in Angriff genommen werden. Erstens kann man die unerwünschten Bakterien durch Zufuhr inäquater Nährstoffe aushungern, zweitens durch Implantation antagonistischer Keime oder Neueinpflanzung der unterdrückten Flora die ursprünglichen Verhältnisse wieder herstellen.

1. Die „Aushungerung" der Bakterien.

Die strengste Form einer solchen Therapie ist die Einlegung von 2—3 Hunger- oder Teetagen, deren genaue Handhabung hier nicht geschildert werden soll. Da sich diese Methode natürlich nur für eine ganz beschränkte Zeitdauer eignet, empfiehlt sie sich in der Hauptsache als eine wertvolle einleitende Maßnahme.

Während bislang die Bezeichnung Aushungerung der Bakterien eigentlich nicht viel mehr als ein Schlagwort war, ist es durch die Kenntnis des Verwendungsstoffwechsels mehr geworden. Besser als durch das Fortlassen jeder Kost gelingt die Vernichtung bestimmter Bakterien durch Verabfolgung von Nahrungsstoffen, die selbst oder in ihren Abbaustoffen schädlich für das Fortkommen jener Arten sind (Braun und Gersbach, Dragstedt und Nisbet, Rettger und Cheplin, Schloßmann, Wyman, Dragstedt, Cannon und Dragstedt, Webster) und vermittels der Darmsonden mit Umgehung des Magens in den Darm gebracht werden können. So kann bei der Bekämpfung einer pathologischen Kolibesiedlung des Dünndarms die schlechte Ausnutzbarkeit des Albumins, die hemmende Wirkung der Eisensalze und die Pufferung durch bestimmte andere Salze verwandt werden. Eine solche Therapie ist zwar weniger schematisch, aber dafür eine streng ätiologische, die sich später zweifellos auf eine bestimmte Formel bringen läßt. Ebenso wie eine Begünstigung oder Hemmung der Kolibakterien zu erreichen ist, kann praktisch eine solche der nicht gasbildenden Milchsäurekeime erzielt werden. Infolge der Verschiedenheit beider Arten in bezug auf Eigenwasserstoffzahl, Ernährungsphysiologie und Stoffwechsel ist es möglich, die eine zu unterdrücken und gleichzeitig die andere zu fördern. Eine Einwirkung auf die Fäulnisanaeroben des Dickdarms gestaltet sich auch verhältnismäßig einfach. Diese ernährungstherapeutischen Bemühungen können weitgehend durch transduodenale resp. transintestinale Spülungen und Instillationen mit Hilfe der Darmschläuche unterstützt werden. Zu diesem Zwecke werden außer physiologischen Kochsalzlösungen, Schleimabkochungen oder Kohle- resp. Kaolinaufschwemmungen (Braafladt), Pufferlösungen — Phosphat- oder Citratpuffer — von bestimmter Wasserstoffzahl, die mit der Eigenwasserstoffzahl der zu bekämpfenden Art möglichst differieren muß, und nach Buchholz Trypaflavinlösungen benutzt. Solche Lösungen werden mit Erfolg bei Bekämpfung der die Balantidiasis begleitenden Faecalis-alcaligenes-Flora (van der Reis), von Durchfällen mit toxischen Erscheinungen, veranlaßt durch Überwuchern der Gasphlegmonebacillen im Darm (Hepburn und Eberhard), bei der Therapie von Fäulnisprozessen, chronischen Enterocolitiden, Colitis ulcerosa, sekundären Anämien (veranlaßt durch enterale Herde von Streptokokken oder Anaerobiern) und geeigneten Fällen von Perniziosa (Buchholz) verwandt. Gegen Gasbildner empfehlen

sich ferner Salpetergaben (van der Reis), die bei empfindlichem Magen auch transduodenal verabfolgt werden können. Eine absolute Desinfektion des Darmkanals, die früher der Gegenstand einer großen Reihe von Arbeiten war (Escherich, Stern, Macfadyen, Roßbach, Friedenwald und Leitz, Strasburger, Lumière, Ellinger und Adler), ist praktisch weder zu erreichen noch kann sie nach unserer Ansicht erwünscht sein, weil eine Keimfreiheit den geregelten Ablauf der Assimilation und Dissimilation stören würde. Der Wert therapeutischer desinfizierender Spülungen wird dadurch nicht berührt.

2. Ansiedlung von Keimen.

Die unter 1 angeführten Maßnahmen lassen sich durch Einbringen von Bakterien noch wirksamer gestalten. Die Versuche, Keime im Darm anzusiedeln (Literatur bei Wortberg), stießen auf große Schwierigkeiten (Seiffert, Raubitscheck, W. Klein), und auch die seinerzeit aufsehenerregenden Bemühungen Metschnikoffs und seiner Schule, die Darmfäulnis durch den Bac. bulgaricus der Yoghurtmilch zu bekämpfen, scheiterten an der Unmöglichkeit dieses Bakterium zur Ansiedlung zu bringen (Kraft, Rettger, Rettger und Cheplin). Die gelegentlichen Heilungen leichter Zustände von überwiegender Fäulnis (Klotz, Leva, Klock, Wolkowa-Rubel, s. a. bei Wortberg) sprechen nicht dagegen, zumal der Bac. bulgaricus z. B. Kolikeimen gegenüber eine gewisse antagonistische Wirkung entfaltet (v. Kern), deren Ursache nach meiner Ansicht nur die verschiedene Eigenwasserstoffzahl ist. Ebensowenig wie die Versuche Nißles mit besonderen Kolistämmen führt die neuerdings von amerikanischen Autoren inaugurierte künstliche Ansiedlung des Bac. acidophilus (Rettger, Cheplin und Rettger, Cheplin, Folmer und Barney, Rettger und Cheplin, Pope, Kendall, Gompertz und Vorhaus, C. C. Baß, Kopeloff, Kopeloff und Beerman, Kast und Kroll, Eggston, Mizell, Smith) nach Angaben anderer Autoren zu dem gewünschten Ziel (Shaw, Prell, van der Reis).

Für den Nachweis der wirklich erzielten Implantation genügt weder bloßes Erscheinen der Keime im Kot, noch das vorübergehende Sinken der Indican- und Phenolwerte im Harn (Smith und Kulp), es muß zumindest verlangt werden, daß sie dort längere Zeit nach dem Aussetzen der Verabfolgung auftreten. Sicherer ist es zu versuchen, die Bakterien nach Beendigung der Therapie aus dem Darm zu züchten, weil sie unter Umständen im Dickdarm zugrunde gehen können (Distaso) und so die Faecesuntersuchung zu Fehlschlüssen führen würde. Nach meinen Versuchen bei Kranken mit endogener Infektion, bei denen die obligaten Milchsäurebakterien weitgehend zurückgedrängt waren, ist es möglich, diese verlorengegangenen Mikroben durch Einbringung von Milchsäurebakterien aus dem gesunden menschlichen Dünndarm zu ersetzen. Bei Zuständen, in denen anaerobe Fäulniskeime stark an Zahl zugenommen haben, empfiehlt es sich, neben entsprechenden Maßnahmen, die unter 1 besprochen wurden, Kolikeime einzubringen (Bienstock, Baßler) und es hat den Anschein, als ob nur die Ansiedlung von darmeigenen Keimen einen Dauererfolg verspricht (s. dazu Kulka, Hecht). Bei der Verwendung antagonistischer Kolibacillen (Mutaflor von Nißle) sah ich im Gegensatz

zu Brudzinski, Langer und Geiße weder eine Ansiedlung dieser Stämme, noch einen therapeutischen Erfolg (v. Noorden, Prell). Gegenüber den zahlreichen Publikationen, die über Heilerfolge nach Implantation von Bakterien, insbesondere Acidophiluskeimen in Tabletten oder in Form der Acidophilusmilch bei den verschiedensten Krankheiten berichten, ist eine gute Dosis Skepsis angebracht und vor Übertreibung einer Methode zu warnen, die im Verein mit anderen Maßnahmen nur dann Erfolg versprechen kann, wenn die Voraussetzungen — d. h. Feststellung der krankmachenden Noxe — erfüllt sind.

Der größte Teil der eigenen Arbeiten wurde mit Unterstützung der Rockefeller Foundation ausgeführt.

Nachtrag zur Literatur.

Besson et Ehringer: Infections intestinales et colibacille. Rev. de méd. 1924. Nr. 6, p. 345, Nr. 7, p. 419.

Braafladt: The effect of kaolin on the intestinal flora in normal and pathologic conditions. Journ. of infect. dis. Vol. 33, Nr. 5, p. 434. 1923.

Denecke: Über den Zusammenhang zwischen chronischer Sepsis und Biermerscher Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1364.

Distaso: Sur l'origine de l'indican urinaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 91, p. 61. 1924.

Gilbert et Dumont: Colibacilloses et paracolibacilloses. In Gilbert et Carnot: Nouveau traité de médecine et de thérapeutiques. 1922.

Hanke and Koessler: Studies on proteinogenous amines. XVII. On the faculty of normal intestinal bacteria to form toxic amines. Journ. of biol. chem. Vol. 59, p. 835. 1924.

— — XVIII. On the production of histamine, tyramine, and phenol, in common laboratory media by certain intestinal microorganisms. Ibidem Vol. 59, p. 855. 1924.

— — XIX: On the factors involved in the production of phenol by the colon group. Ibidem Vol. 59, p. 879. 1924.

— — XX: On the presence of histamine in the mammalian organism. Ibidem Vol. 59, p. 879. 1924.

— — XXI. The intestinal absorption and detoxication of histamine in the mammalian organism. Ibidem Vol. 59, p. 889. 1924.

Lichtwitz: Klinische Chemie. Berlin: Jul. Springer 1918.

Robertson: Food accessory factors (vitamins) in bacterial growth. VIII. Relation of substances formed by B. coli to the growth of yeast. Journ. of infect. dis. Vol. 34, Nr. 4, p. 395. 1924.

Venables and Knott: The investigation of the duodenal contents and bile in man. Guy's hosp. reports. Vol. 74, p. 245. 1924.

Virtanen: Enzymatische Studien an Milchsäurebakterien. Hoppe-Seyler: Bd. 134. S. 300. 1924.

Winterstein, O.: Über die Untersuchungen mit dem Duodenalschlauch. Schweiz. med. Wochenschr. 1924, S. 190.

III. Das Herzschlagvolumen und die Methodik seiner Bestimmung.

Von

Franz Kisch-Marienbad und **Heinrich Schwarz**-Wien.

Mit 20 Abbildungen.

(Aus der I. medizinischen Universitätsklinik in Wien.)

Inhalt.

Literatur.

Airila: Finska läkaresällskapets handlinger Bd. 58, S. 169. 1917.
Bainbridge: The physiology of muskular exercise. 1919.
Bayliss: Journ. of physiol. Vol. 16, p. 10. 1894.
Barcroft: The respiratory funktion of blood. Cambridge 1914. — Journ. of physiol. Vol. 37, p. 12. 1908, p. 145. 1923.
— and Haldane: Journ. of physiol. Vol. 28, p. 232. 1902.
— and Cook: Journ. of physiol. Vol. 47. 1916.
— Roughton and Shoji: Journ. of physiol. Vol. 55, p. 371. 1921.
Bert: Cpt. rend. Tom. 94, p. 805. 1882.
Bohr: Zit. nach Nagels Handbuch der Physiologie Bd. 1, 1., S. 63 u. 92. 1909.
— Hasselbalch und Krogh, siehe Plesch: Hämodynamische Studien. Berlin 1909. S. 107.
— und Henriques: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 6, S. 225. 1892. — Arch. de physiol. 1897. p. 459, 590, 710, 819.
Bornstein: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 132, S. 307. — Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 9, S. 250. 1911, Bd. 14, S. 133. 1913.
Christiansen, Douglas and Haldane: Journ. of physiol. Vol. 48, p. 244. 1914.
Durig, Löwy und Zuntz: Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 454.
— und Zuntz: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 29, S. 145. 1913.
Eppinger, von Pap und H. Schwarz: Das Asthma cardiale, Versuch einer peripheren Kreislaufpathologie. Berlin: Julius Springer 1924.
Evans and Starling: Journ. of physiol. Vol. 46, p. 413. 1913.
Fick: Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium der Züricher Hochschule. Bd. 1, S. 50—70. 1869. — Sitzungsber. d. physikal.-med. Ges. zu Würzburg. 1870. S. 16.
— Die Druckkurve und die Geschwindigkeitskurve in der Arteria radialis des Menschen. Würzburg 1886.
Fridericia: Oversigt over det kongl. danske Videnskabernes Selskabs Forhandl. 1916. S. 156. — Biochem. Zeitschr. Bd. 85, S. 337. 1918.
Gréhant et Quinquaud: Recherches de physiol. et pathol. sur la respiration. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1882. p. 469. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1886. p. 159.
Haldane, J. S.: Journ. of physiol. Vol. 25, p. 295. 1900.
— Methods of air analysis. London: Charles Griffin u. Co. 1920. — Brit. med. journ. 1919. July. p. 19.
— Respiration. New Haven 1922.
— and Priestley: Journ. of physiol. Vol. 32, p. 225. 1905.
Hasselbalch: Biochem. Zeitschr. Bd. 78, S. 132. 1916.
— und Lindhard: Biochem. Zeitschr. 1912. H. 6, S. 46.
Hering, Eduard: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 3, S. 85. 1829.
Heß, W. R.: Die Regulierung des peripheren Blutkreislaufs. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 23, S. 1 ff. 1923.

Hill: Journ. of physiol. Vol. 48, p. 10. 1914.
Hüfner: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903. S. 222.
Kornfeld, Friedrich: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 37/38, S. 1739.
v. Kries: Arch. f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abt.) 1887. S. 254ff.
– Studien zur Pulslehre. Freiburg 1891. S. 143ff. — Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 9, S. 453. 1911.
Krogh, A.: On the influence of the venous supply upon the output of the heart. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 27, S. 126. 1912. — Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. 8, S. 550. 1915. — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 161, S. 249. 1915. — Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 25, S. 123. 1911. — Capilaries. 1923. — Anatomie und Physiologie der Capillaren (Deutsch von U. Ebbecke. Berlin: Julius Springer 1924). — Journ. of physiol. Vol. 52, p. 409. 1919.
– und Hasselbalch: Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 116. 1912.
– und Lindhard: Measurments of the blood flow trough the lungs of man. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 27, S. 100ff. 1912.
Lindhard: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 161, S. 233. 1915.
Löwy, A. und v. Schrötter: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 1, S. 197. 1905.
Lowsley: Americ. journ. of physiol. Vol. 27. 1911.
Lundsgaard: Undersögelser over hjaertets minutvolumen. Kopenhagen 1915. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 118, S. 395. 1916.
Meakins and Davies: Heart Vol. 9, p. 191. 1922.
Müller, Albert (Deham): Über Schlagvolumen und Herzarbeit des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96, S. 127 und Bd. 97, S. 193. 1909.
Müller, Otfried und E. Veiel: Samml. klin. Vortr., Neue Folge 606–608, S. 645. 1910 und 630/632.
– und Weiß: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 105, S. 320. 1912.
Pick, Ernst Peter: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 306. 1923.
Plesch: Hämodynamische Studien. Berlin 1909. — Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 6, S. 467ff. 1909. — Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 51, S. 1404ff.
Peters: Journ. of biol. chem. Vol. 59. 1924.
Stewart: Journ. of physiol. Vol. 15, p. 1ff. 1894, Vol. 22, p. 159, 174. 1897.
Siebeck: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 105, S. 107 u. 252. 1912. — Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 21, S. 368. 1909.
Sonne, Carl: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 163, S. 75. 1915. — Journ. of physiol. Vol. 52, p. 75. 1918.
– und Jarlöv: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1918. S. 124, 378.
Tigerstedt, Robert: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 3, S. 145. 1891, Bd. 19, S. 1ff. 1906 und Bd. 38, S. 11ff. 1918.
– Die Physiologie des Kreislaufs. 2. Aufl. 1922. Berlin-Leipzig: Vereinigung wissenschaftl. Verleger.
Zuntz, N.: Fortschr. d. Med. 1897. S. 16.
– Markow und Franz Müller: Zeitschr. f. Balneologie Bd. 4, Nr. 14/15, S. 409. 1911. — Veröffentlichungen der Zentralstelle für Balneologie Bd. 1, H. 4.
– und Löwy: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 103, S. 166. 1904.

Einleitung.

Die gesamte Kreislaufleistung ist gewissermaßen eine Resultierende zwischen der Leistung des Herzens und der Leistung der peripheren Strombahnen des Blutes. Nur durch ein harmonisches Ineinandergreifen der von seiten des Herzens aufgebrachten Leistung und jener von seiten des Blutgefäßsystems kann sich die Betätigung des Gesamtkreislaufs zweckmäßig gestalten. Die zur Gewebsernährung notwendige Sauerstoffzufuhr und der gebotene Abtransport der Stoffwechselabbauprodukte via Blut vermag nur dann rationell vonstatten

zu gehen, wenn ein jeweils im Gesamtorganismus oder auch nur in Teilen desselben gerade bestehendes Bedürfnis nach reichlicherer Heranführung von Blut mittels eines entsprechend angepaßten Verhaltens des Gesamtkreislaufs oder aber bloß bestimmter Gebiete desselben ausgiebig und prompt befriedigt werden kann. Eine zureichende Leistungsfähigkeit des „zentralen Triebwerks", also des Herzens selbst, ist eine unerläßliche Vorbedingung für die den Anforderungen gemäße Durchströmung des Blutgefäßsystems, welch letzteres seinerseits als ein „in der Peripherie wirkendes Triebwerk", dessen Aktion mittels Nervenbahnen geleitet wird, regulierend in den Zustrom und Abfluß des Blutes eingreift, sei es direkt und lokalisiert, sei es indirekt und mehr allgemein auf dem Wege über das Herz. Nur den Capillaren dürfte im Komplexe des Blutgefäßsystems insofern eine Sonderrolle zugeteilt sein, als ihnen anscheinend weniger eine regulatorische Einwirkung auf den Blutstrom zuzuschreiben ist denn eine in der Richtung der Gewebsernährung gelegene Funktion.

Zur Orientierung über das Verhalten der peripheren Blutstrombahn war als klinisch verwertbares Moment eigentlich bislang nur eine einzige Informationsquelle verfügbar, nämlich der Blutdruck, wobei nicht außer acht gelassen werden darf, daß auch die Größe dieses meßbaren Faktors in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zu der Leistung des Herzens steht. Über die Leistungsfähigkeit des Herzens selbst ist im Grunde genommen klinisch nur dadurch ein Überblick zu gewinnen, daß die Einzelergebnisse des „Herzbefundes" in ihrer Beziehung zum „Allgemeinzustande" der Untersuchungsperson berücksichtigt werden, indem man auf die Herzkonfiguration und die Herzgröße, auf den Reizablauf im Herzen, auf die Herzfrequenz und die verschiedenen Pulsqualitäten, auf den arteriellen und venösen Blutdruck, auf evtl. vorhandene Stauungserscheinungen u. dgl. m. achtet. Ein wirklicher Einblick in die Leistungsfähigkeit des Herzens und des peripheren Kreislaufs läßt sich jedoch auf diese Weise nicht gewinnen, bloß mehr oder weniger stichhaltige Mutmaßungen werden solchermaßen ermöglicht. Tatsächliches wird nur dann über die Leistungsfähigkeit und die wirklich vollzogene Leistung des Bluttransportapparates ausgesagt werden können, wenn die einzelnen Komponenten, von welchen die Arbeit des Herzens und auch die der peripheren Kreislaufbahn abhängig ist, einer exakten Analyse bzw. einer genauen Messung zugänglich sind. In diesem Belang kommen hauptsächlich drei Faktoren in Betracht: das Schlagvolumen, das Verhalten der peripheren Widerstände und die Verteilung des Blutes.

Diejenige Blutmenge, welche in der Zeiteinheit (in einer Minute) das Herz verläßt, bzw. dasjenige Blutquantum, welches in der Zeiteinheit (in einer Minute) die Peripherie durchströmt, ist als ein sicheres Maß des „Stromvolumens" anzusehen und wird als „Minutenvolumen" bezeichnet. Nimmt man als Zeiteinheit anstatt einer Minute eine Sekunde an, so gebraucht man dafür die Bezeichnung „Sekundenvolumen". Unter „Schlagvolumen" ist diejenige Blutquantität zu verstehen, welche mit dem einzelnen Herzschlag, das ist also mit einer Herzsystole, aus dem Herzen herausbefördert wird. Unter normalen Bedingungen strömt die gesamte in einer Herzsystole aus der linken Kammer in die Aorta hinausgetriebene Blutmenge peripheriewärts; unter gewissen pathologischen Verhältnissen — nämlich bei Aorteninsuffizienzen —

ist das in der Herzsystole aus der linken Kammer in die Aorta beförderte Blutquantum wesentlich größer als die die Peripherie de facto erreichende Blutmenge, da ein Teil des Blutes durch die insuffizienten Aortenklappen während der Diastole in die linke Kammer zurückfließt.

Für das Verhalten der Blutströmung in den einzelnen Gefäßabschnitten ist außer der „Herzkraft" und dem vom Herzen bewältigten Blutquantum die Größe der eingeschalteten Widerstände maßgebend; diese Widerstände sind nur zum Teil durch rein physikalische Momente (Viscosität des Blutes) bedingt, hauptsächlich aber von der Weite des Gefäßquerschnitts abhängig.

Will man sich eine Vorstellung über das Verhalten des Kreislaufs in einem gegebenen Momente machen, so ist vor allem zu berücksichtigen, daß bei dem der Zirkulation zur Verfügung stehenden Blutquantum eine vollständige und gleichmäßige Füllung aller peripherer Gefäßabschnitte gleichzeitig nicht bestehen kann; die stärkere Durchströmung einzelner Gefäßabschnitte oder Stromgebiete kann nur auf Kosten anderer Gefäßabschnitte oder Stromgebiete erfolgen. So macht sich beispielsweise bei der normalerweise erfolgenden stärkeren Durchblutung arbeitender Körpermuskel eine entsprechende Änderung der Strömung in den Gefäßen des Splanchnicusgebietes bedeutsam geltend. Es können z. B. auch „Ohnmachten" dadurch zustande kommen, daß infolge übermäßiger Blutfülle in den Abdominalgefäßen die cerebralen Blutgefäße mit einer allzu geringen Blutmenge gespeist werden.

Verläßliche Anhaltspunkte zur Beurteilung des Gesamtkreislaufs können nur durch die Berücksichtigung und die Möglichkeit der genauen Beobachtung bzw. der Errechnung der genannten drei Faktoren (Schlagvolumen, periphere Widerstände, Blutverteilung) in ihren mannigfachen Beziehungen zueinander geboten werden.

Der Normalwert des Minutenvolumens.

Die Schwierigkeiten, welche sich insbesondere beim Menschen der Bestimmung des „Minutenvolumens" entgegentürmen, tragen wohl hauptsächlich die Schuld daran, daß es — trotzdem die Bedeutung der Schlagvolumsbestimmung für die Erkenntnis der Beziehungen zwischen Herzleistung und Funktion des Gesamtkreislaufs von physiologischen und experimentellen Gesichtspunkten aus eingehend gewürdigt wurde — noch zu keiner vollen Aufhellung dieser praktisch wichtigen Fragen gekommen ist. Erst ein Handlichergestalten der diesbezüglichen Untersuchungsmethoden und die Zuverlässigkeit derselben bieten die Möglichkeit, auch beim Obwalten pathologischer Verhältnisse in diesem Belange positive Kenntnisse zu schaffen.

Die von Fick, von Löwy und Schrötter, von Plesch, von Markoff, Franz Müller und Zuntz, von Bornstein, Krogh und Lindhard, von Christiansen, Douglas und Haldane, von Eppinger, v. Pap und Heinrich Schwarz, von Barcroft, Roughton und Shoji, sowie die von Redfield, Bock und Meakins angegebenen Methoden zur Bestimmung des Minutenvolumens werden in einem eigenen Abschnitte ausführlich beschrieben und besprochen werden.

Die von verschiedenen Untersuchern mitgeteilten Zahlen für den „Normalwert“ des Minutenvolumens weichen — zum Teil sogar recht erheblich — voneinander ab. So nehmen z. B. Krogh und Lindhard auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse ein Minutenvolumen von etwa $3-3^1/_2$ Liter als unter physiologischen Bedingungen der Norm entsprechende Werte an, während z. B. Haldane und seine Mitarbeiter wesentlich größere Minutenvolumina, nämlich etwa $4-5^1/_2$ Liter, als Normalwerte angesehen wissen wollen. Eppinger, v. Pap und Heinrich Schwarz fanden bei Kreislaufgesunden manchmal Werte für das Minutenvolumen, welche gleichfalls oberhalb der von Krogh und Lindhard ermittelten Normalzahlen für das Minutenvolumen liegen.

Man könnte versucht sein, diese Verschiedenheit in den Angaben bezüglich der Minutenvolumswerte normaler Menschen darauf zurückzuführen, daß die Versuchsresultate der einzelnen Untersucher etwa infolge der Anwendung differenter Untersuchungsmethoden keine Übereinstimmung zeigen, doch haben bereits mehrere Autoren, welche ihre Bestimmungen mit ein und derselben Methode ausführten, darauf hingewiesen, daß manche vollkommen kreislaufgesunde Versuchspersonen eben ein größeres, andere wieder ein kleineres Minutenvolumen besitzen. Man kann demnach begründeterweise behaupten, daß das Minutenvolumen innerhalb relativ weiter Grenzen eine individuelle Größe darstellt. Dies war der Grund dafür, daß man sich damit befaßte, an Stelle der absoluten Werte für das Minutenvolumen Vergleichswerte für dasselbe einzuführen.

Plesch, Tigerstedt u. a. bezogen das absolute Minutenvolumen auf die Gewichtseinheit des Versuchsindividuums und meinten, daß dieses „Minutenvolumen pro Kilo Körpergewicht“ unter normalen Bedingungen eine konstante Durchschnittszahl ergeben werde. Für die Größe des gesamten Stoffwechsels, von welchem — wie wir noch genauer ausführen werden — das Minutenvolumen in ganz hervorragendem Maße abhängig ist, stellt jedoch das Körpergewicht allein keine exakte Bezugseinheit dar, da unter anderem auch das Alter sowie die Körpergröße von ausschlaggebender Bedeutung für den Calorienverbrauch des Organismus sind. Somit erscheint es nicht zweckmäßig, die Gewichtseinheit als korrelative Größe für das Minutenvolumen heranzuziehen.

Auch die „Ausnützungskoeffizienten“ (d. i. Prozente Oxyhämoglobin des arteriellen Blutes minus Prozente Oxyhämoglobin des venösen Blutes), welche — wie wir gleichfalls noch des näheren ausführen werden — von manchen Autoren (Krogh und Lindhard, Haldane, Barcroft u. a. m.) als solche Bezugsmasse für das Minutenvolumen verwendet werden, eignen sich dazu nicht sonderlich, weil die Ausnützungskoeffizienten bei verschiedenem Hämoglobingehalte des Blutes keine gleichartigen Werte darstellen.

Letzter Zeit wird das Minutenvolumen auf die Einheit des Sauerstoffverbrauchs (d. i. 100 ccm) bezogen (Krogh und Lindhard, Eppinger und seine Mitarbeiter); die Relation zwischen Minutenvolumen und Sauerstoffverbrauch nennt man „Stromäquivalent“; dieses scheint sich — wie aus eigenen und anderweitigen Beobachtungen hervorgeht — für ein Vergleichsmaß der totalen Zirkulationsgröße gut zu eignen, wenngleich auch das Stromäquivalent keine durchwegs zutreffende Normalzahl ergib , indem sich auch da zuweilen individuelle Unterschiede geltend machen.

R. W. Heß vermochte aus seinen Untersuchungen und Beobachtungen die bedeutungsvolle Schlußfolgerung zu ziehen, daß das Verhalten des Blutkreislaufs sich im Zusammenspiel seiner Einzelleistungen de norma nach dem Prinzipe der Sparsamkeit und Zweckmäßigkeit richtet (Ökonomieprinzip). Einerseits ist zwar die Ausnützung jedes einzelnen roten Blutkörperchens für den Gasstoffwechsel um so größer, je rascher der Umlauf des Blutes erfolgt, je öfter also ein und derselbe Erythrocyt in der Zeiteinheit für den Gasaustausch herangezogen wird, andererseits aber werden bei rascher Zirkulation die Gefäßwandungen stärker in Anspruch genommen und leichter abgenützt. In diesem Belang scheint sich nun die Zirkulation der individuellen Beschaffenheit sowohl des Gefäßsystems als auch des erythropoetischen Apparates ökonomisch anzupassen.

Verarbeitung des angebotenen Blutquantums durch das Herz.

Will man sich ein klares Bild über die unter physiologischen Bedingungen jeweils zu bewältigende Herzleistung machen, wenn die vom Herzen zu verarbeitende Blutmenge zeitweilig beträchtlich variiert, so muß folgendes berücksichtigt werden:

Nach Untersuchungen von Starling verhält sich der Herzmuskel bei Änderungen der zu leistenden Arbeit analog der Skelettmuskulatur; die bei der Kontraktion des Herzmuskels freiwerdende Energie ist der initialen Länge der Muskelfasern offenbar direkt proportional. Je ausgiebiger die diastolische Herzfüllung ist, desto mehr wird sich die Herzwand dilatieren, oder anders ausgedrückt: desto höhergradiger muß die Verlängerung der Herzmuskelfasern werden (natürlich unter Voraussetzung physiologischer Bedingungen); damit wird die initiale Länge der Muskelfasern vergrößert. Nach Starling muß also konform mit einer ausgiebigeren Herzfüllung aus dem Grunde eine Steigerung der Leistungsfähigkeit des normalen Herzens erfolgen, weil eine Kontraktionsverstärkung der Herzmuskulatur (durch Verlängerung der Fasern) hervorgerufen wird. Dieser „physiologischen Dilatation“ des Herzens in der Diastole wird — nach Beobachtungen Starlings — durch den Perikardialsack eine natürliche äußerste Grenze gesetzt.

Obgleich das von Starling ermittelte Gesetz für jedes gesunde Herz seine Gültigkeit zu haben scheint, hängt doch die tatsächliche Energiemenge, welche pro Herzschlag frei wird (die „contractile Kraft des Herzens“), auch wesentlich von dem Ernährungszustande der Herzmuskelfasern ab. Unter der Voraussetzung, daß die diastolische Füllung des Herzens konstant bleibt, wird sich ein gut genährter Ventrikel besser kontrahieren und mehr Energie freimachen als ein weniger gut ernährter. Starling bezeichnet als „Tonus“ des Herzens diejenige Eigenschaft der Herzmuskelfasern, entsprechend ihrem Ernährungszustande und ihrer Faserlänge durch Kontraktion Arbeit zu leisten. Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß die Kontraktionskraft des gut genährten Herzmuskels größer ist als die eines schlecht genährten, und daß sich nach dem „Gesetze von Starling“ ein schlechter ernährtes Herz in der Diastole ausgiebiger dilatieren muß als ein gut ernährtes, um durch Vergrößerung

der Herzmuskelfaserlänge die gleiche Kontraktionskraft zu erreichen wie ein gut genährtes.

Unter physiologischen Verhältnissen scheint sich der gesunde Herzmuskel jeder innerhalb gewisser Grenzen gelegenen Mehrbeanspruchung infolge seiner contractilen Kraft anpassen zu können.

Einfluß der Herzfrequenz auf das Schlag- und Minutenvolumen.

Dem normalen Herzen ist auf zweierlei Weise die Möglichkeit geboten, für den Fall einer Vermehrung des Blutzuflusses zum Herzen das in der Zeiteinheit aus dem Herzen auszutreibende Blutquantum entsprechend zu steigern; der Effekt einer Erhöhung des Minutenvolumens kann nämlich entweder dadurch erreicht werden, daß das pro Herzschlag ausgeworfene Blutquantum vermehrt wird, also durch Vergrößerung des Schlagvolumens, oder dadurch, daß die Herzschläge in der Zeiteinheit zahlreicher werden, also durch Zunahme der Herzfrequenz, auch ohne Vergrößerung des Schlagvolumens. Es liegt wohl auf der Hand, daß das Minutenvolumen auch durch das Zusammenwirken einer Vergrößerung des Schlagvolumens mit einer vermehrten Herzfrequenz die gegebenenfalls notwendige Erhöhung erfahren kann.

Wie bereits vermerkt wurde, ist ein gut ernährtes, leistungskräftiges Herz imstande, auch ohne besonders bedeutende Verlängerung der Muskelfasern, also ohne weitgehende Dilatation in der Diastole, ein größeres Maß an Arbeit zu bewältigen; daher vermag solch ein gut ernährtes Herz auch ein infolge vermehrten Blutzuflusses gesteigertes Blutquantum ohne erhebliche Verlängerung seiner Muskelfasern zu verarbeiten; es wird bei einem Herzen von guter „contractiler Kraft“ trotz allfälliger Zunahme des Blutzuflusses evtl. auch ohne hochgradige diastolische Dilatation zu keinem Ansteigen des Venendrucks kommen, insolange das Herz das ihm in der Diastole angebotene Blutquantum bei der nächstfolgenden Systole vollkommen auszuwerfen vermag. Das leistungsschwächere Herz wird bei Vermehrung des Blutangebotes allerdings die möglichste Verlängerung seiner Muskelfasern zur Aufbringung derjenigen Kontraktionskraft ins Werk setzen müssen, welche zur vollständigen Entleerung des Ventrikels in der Systole notwendig ist; übersteigt die Größe des Blutangebotes aber die durch maximale Muskelfaserverlängerung noch aufbringbare Kontraktionskraft eines minder gut genährten Herzens, dann müßte der Venendruck ansteigen und es müßten Stauungen im Bereiche des venösen Teils des Kreislaufs in Erscheinung treten, wenn in diesem Falle nicht ein regulatorischer Vorgang helfend eingreifen würde. Als solcher regulatorischer Hilfsfaktor ist die Zunahme der Herzfrequenz zu werten, welche infolge der Verkürzung der diastolischen Phase ohne Vergrößerung des Schlagvolumens, somit ohne Mehrbeanspruchung der Herzleistung pro Herzschlag, doch eine entsprechende Steigerung des Minutenvolumens zu erwirken vermag. Durch die Vermehrung der Schlagfrequenz vermag selbst ein muskelschwächeres Herz verhältnismäßig großen Arbeitsleistungen nachzukommen und eine bedeutende Steigerung des Minutenvolumens restlos durchzuführen.

Der Einfluß der Schlagfrequenz auf das Minutenvolumen wird durch die Geschwindigkeit, mit welcher sich das Herz in der diastolischen Phase füllt,

bedingt; ist der Blutzufluß, d. h. also das angebotene Blutquantum, gering, so füllt sich das Herz allmählich während der ganzen Dauer der Diastole; eine Zunahme der Schlagfrequenz (Verkürzung der diastolischen Phase) wird in diesem Falle keine wesentliche Änderung des Minutenvolumens herbeiführen, trotzdem das pro Herzschlag ausgeworfene Blutquantum (das Schlagvolumen) dabei erheblich verringert sein kann; ist jedoch der Blutzufluß, d. h. also das angebotene Blutquantum, groß, so erfolgt die Füllung des Herzens bereits zu Beginn der Diastole; eine Zunahme der Schlagfrequenz (Verkürzung der diastolischen Phase) führt hier zu keiner Verringerung des Schlagvolumens (denn das Herz hat sich ja bereits zu Beginn der Diastole gefüllt), wohl aber zu einem Ansteigen des Minutenvolumens, dessen Größe der Steigerung der Schlagfrequenz proportional ist.

Das Minutenvolumen ist selbstverständlich ein Vielfaches des Schlagvolumens, welch letzteres einerseits von der Kontraktionskraft der Herzmuskelfasern, andererseits von der Größe des Blutzuflusses abhängig ist und welches um so kleiner sein muß, je größer die Schlagfrequenz bei ein- und demselben Minutenvolumen ist.

Eine Zunahme der Schlagfrequenz ist — wie bereits ausgeführt wurde — imstande, gegebenenfalls bei Nachlassen der Kontraktionskraft der Herzmuskelfasern eine sich notwendig erweisende Vermehrung des Minutenvolumens kompensatorisch zu gewährleisten.

Die Richtigkeit dieser Ansichten geht unter anderem aus den Untersuchungen von Krogh und Lindhard über das Verhalten des Minutenvolumens bei verschiedenartigen Körperarbeitsleistungen hervor. Bei schwerer körperlicher Arbeitsleistung kommt es in jedem Falle zu einer bedeutenden Vergrößerung des Minutenvolumens, wobei das Schlagvolumen sich aber ganz verschieden verhalten kann: bei trainierten muskelkräftigen Personen wird die Erhöhung des Minutenvolumens zu einem ganz wesentlichen Teile durch die Steigerung des pro Herzschlag ausgeworfenen Blutquantums (also durch eine Erhöhung des Schlagvolumens) bestritten, während bei nichttrainierten Personen die Vermehrung der Schlagfrequenz den Hauptanteil an dem Zustandekommen der Steigerung des Minutenvolumens hat, wogegen es nur zu einer unbedeutenden Erhöhung des Schlagvolumens kommt.

Eigene Untersuchungen, welche an Hunden nach der Fickschen Methode der Minutenvolumsbestimmung ausgeführt wurden, zeigten, daß der durch Atropindarreichung bewirkte Anstieg der Schlagfrequenz bei unverändertem venösen Zuflusse das pro Herzschlag ausgeworfene Blutquantum erheblich herabzusetzen vermag, ohne daß es dabei zu einer Änderung des Minutenvolumens zu kommen braucht.

Einfluß der diastolischen Herzfüllung auf die Herzleistung.

Außer der Herzkraft selbst ist für die Größe des Schlagvolumens die diastolische Füllung des Herzens ausschlaggebend. In erster Linie ist die Größe des Blutangebotes an das Herz für die diastolische Füllung desselben maßgebend, so daß alle Einflüsse, welche für die Größe des Blutzuflusses zum linken

Ventrikel von Bedeutung sind, sich auch bezüglich der diastolischen Herzfüllung geltend machen und mittelbar eine Wirkung auf die Größe des vom linken Ventrikel ausgeworfenen Blutquantums haben.

Bezüglich der Bedeutung der Schnelligkeit sowie der Vollständigkeit der diastolischen Erschlaffung der Muskelwandungen des Herzens auf die diastolische Füllung desselben wäre zu vermerken, daß Gaskel dem „diastolischen Tonus" des Herzens, worunter er diejenige Eigenschaft der Herzmuskulatur (und zwar sowohl der Vorhöfe als auch der Kammern) verstanden wissen will, der zufolge dieselbe bei der Diastole nicht restlos erschlafft, Wichtigkeit beimißt; danach sowie nach den Beobachtungen Hendersons wäre der Grad des diastolischen Herztonus für die diastolische Füllung des Herzens bedeutungsvoll. Neuere Untersuchungen von Piper, Paterson und Starling sowie von Krogh ergaben jedoch, daß für die Annahme eines diastolischen Tonus des Herzens eigentlich keine stichhaltigen Beweise vorliegen, daß vielmehr — unter normalen Verhältnissen — eine vollständige Erschlaffung des Herzens in der Diastole statthat.

Einfluß der Atmung auf das Minutenvolumen.

Schon die Tatsache, daß die Hauptfunktion sowohl der Atmung wie auch des Blutkreislaufs in der gleichen Richtung erfolgt, indem Atmung und Kreislauf einerseits die Sauerstoffzufuhr zu den Geweben und andererseits den Abtransport der Endprodukte des Gewebsstoffwechsels zu besorgen haben, macht es wahrscheinlich, daß Kreislauf und Atmung zueinander in inniger Wechselbeziehung stehen müssen, damit ein entsprechendes Funktionieren der Gewebszellen gewährleistet werde.

Bei der Erörterung der ja auch tatsächlich bestehenden intensiven Wechselbeziehungen zwischen dem Wirkungsbereiche des Kreislaufs und jenem der Atmung erscheint es vorteilhaft, zwei Hauptmomente, welche de facto voneinander eigentlich gar nicht genau abgegrenzt werden können, doch einer gesonderten Betrachtung zu unterziehen, nämlich:

den Einfluß der Atemmechanik auf den Kreislauf und

den Einfluß des Atemchemismus, der „inneren Atmung", auf das Minutenvolumen.

Da der Gesamtstoffwechsel und der Atemchemismus miteinander in engstem Zusammenhange stehen, wollen wir den Einfluß der „inneren Atmung" auf das Stromvolumen erst gelegentlich der Besprechung der Beziehungen zwischen Stoffwechsel und Kreislauf eingehend behandeln und an dieser Stelle zunächst nur den Einfluß der Atemmechanik auf den Kreislauf betrachten.

Der Einfluß der Atemmechanik auf das Schlagvolumen macht sich vor allem dadurch geltend, daß die Atemgröße und der Atemtypus einerseits für die Weite der Blutgefäße der Lunge und andererseits für die Strömungsverhältnisse in den großen Körpervenen von ganz wesentlicher Bedeutung sind.

Die Zunahme des negativen Drucks während der Inspiration führt — wie bereits seit langem bekannt ist — zu einer Erweiterung der Lungengefäße, was eine Beschleunigung des Blutzustroms zum linken Herzen zur Folge hat;

dadurch wird auch die vom Herzen zwecks Durchströmung der Lunge zu leistende Arbeit erheblich vermindert (Verringerung des Widerstands). Nach den Untersuchungen von Bohr kommt diesem Umstande eine hervorragend große Wichtigkeit hinsichtlich der Ökonomie der Kreislaufleistung bei körperlicher Arbeit zu. Beobachtungen von Bohr und Durig, welche wir auf Grund eigener Untersuchungen bestätigen können, ergaben, daß die „Mittelkapazität" der Lunge (unter Mittelkapazität der Lunge ist die Summe von Residualluft und Reserveluft zu verstehen; Reserveluft ist diejenige Luftmenge, welche nach einer normalen Inspiration noch exspiriert werden kann) bei körperlicher Arbeit (Muskelarbeit) meist deutlich erhöht ist; gleichzeitig ist die „Vitalkapazität" der Lunge (d. i. diejenige Luftmenge, welche nach einer maximalen Inspiration mittels forcierter Ausatmung exspiriert werden kann) zumeist deutlich erniedrigt, und die Stellung des Thorax ist auch im Exspirium mehr der Inspirationslage genähert.

Die Erhöhung der Mittelkapazität der Lunge bei Muskelarbeit ist als ein zweckmäßiger Vorgang anzusehen, mittels dessen einerseits die respiratorische Oberfläche der Lunge vergrößert und andererseits eine Erweiterung der Lungengefäße veranlaßt wird. Dem letzteren Umstande kommt insbesondere bei „schwerer" Körperarbeit (Muskelleistung) große Bedeutung zu, da solcherweise (Verringerung des Widerstands) die an das Herz gestellte Leistungsanforderung vermindert wird, was in Anbetracht der bei starker Muskelarbeit statthabenden erheblichen Vergrößerung der die Lungen durchströmenden Blutmenge ein nicht zu unterschätzendes Moment der Betriebsökonomie darstellt. In Übereinstimmung mit dieser Anschauung stehen auch Beobachtungen von Bohr, welche erweisen, daß eine Vergrößerung der Mittellage der Lunge zumeist mit einer Zunahme der Herzschlagfrequenz einhergeht, während umgekehrt bei eintretender Verkleinerung der Lungenmittellage gewöhnlich eine Abnahme der Schlagfrequenz des Herzens auftritt.

Das während der Inspiration erfolgende Ansteigen des negativen Drucks im Thorax bewirkt außer der Erweiterung der Lungengefäße auch eine Beschleunigung des Blutstroms in den intrathorakalen Venen; während der Exspiration ist dagegen die Strömung in den intrathorakalen Venen erschwert. Man darf sich jedoch — wie Tigerstedt in seiner „Physiologie des Kreislaufs" nachdrücklich hervorhebt — nicht etwa vorstellen, daß das, was durch die Wirkung der Inspirationsbewegung bezüglich der Ökonomie der Herzleistung gewonnen wird, trotzdem von keinem wesentlichen Nutzen sei, weil das Rückströmen des Blutes zum Herzen bei der Exspiration erschwert ist, wodurch die förderliche Wirkung der Inspiration auf das Stromvolumen eigentlich wieder wettgemacht würde; solche Erwägungen bestehen nicht zu Recht, vielmehr begünstigt — da die Exspirationsstellung des Thorax seine natürliche Ruhestellung ist — jede in inspiratorischer Richtung erfolgende Änderung der Thoraxlage den Rückstrom des Blutes zum Herzen; dies gilt in gewissen Grenzen auch für die Exspirationsbewegung selbst, während welcher die intrathorakalen Venen jedenfalls leichter durchströmt werden können als bei der endgültigen Exspirationsstellung.

Der Einfluß der Respiration auf die Venen im Bereiche des Stromgebiets der Cava inferior wechselt je nach dem Verhalten des Zwerchfells bei der Atmung; beim Menschen kommt es — wie Untersuchungen von Mosso ergaben —

in der inspiratorischen Atemphase, in welcher sich das Zwerchfell unter normalen Bedingungen in der Richtung gegen das Abdomen bewegt und so eine Steigerung des intraabdominellen Drucks hervorruft, zu einer Erschwerung der Rückströmung des Blutes aus dem Cava-inferior-Gebiete zum Herzen; bei der Exspiration werden die entgegengesetzten Verhältnisse geschaffen, also Verringerung des intraabdominellen Drucks und Beschleunigung der Strömung im Bereiche der Cava inferior.

Beobachtungen, welche Lewis am Menschen machte, ergaben, daß bei rein costaler Atmung eine Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks eintritt; diese Blutdrucksenkung erklärt er mit dem Einsetzen einer Vermehrung des venösen Zuflusses bei costaler Atmung, welche ihrerseits eine Vergrößerung des Minutenvolumens zur Folge hat; ein gegensätzliches Verhalten konnte Lewis bei rein abdominaler Atmung beobachten, also eine Blutdrucksteigerung.

In vollem Einklang mit diesen Untersuchungsergebnissen sind die von Krogh und Lindhard gemachten Beobachtungen, daß bei rein thorakaler Atmung eine Vergrößerung des Minutenvolumens und bei rein abdominaler Atmung eine Verkleinerung desselben erfolgt.

Über den Einfluß der Atemgröße auf das Minutenvolumen stellten Douglas und Haldane sowie Henderson und Lilienstrand Untersuchungen an, indem sie das Minutenvolumen bei Atmung kohlensäurehaltiger Luftgemische ermittelten; die Einatmung der Kohlensäure bewirkte zumeist einen erheblichen Anstieg des Atemvolumens, während das Minutenvolumen kaum einen Unterschied gegenüber den vor der Kohlensäureatmung gefundenen Werten aufwies.

Muskeltätigkeit und Herzfüllung.

Die Aktion der Körpermuskulatur spielt bei der Beförderung des Blutes zum rechten Herzen eine gewichtige Rolle. Da die Venenklappen ein Rückströmen des Blutes in der Richtung zu den Capillaren verhindern, muß jede Kontraktion der Körpermuskulatur gewissermaßen in Entfaltung einer Massagewirkung eine Entleerung der Venen in der Richtung zum Herzen bewirken, somit den Blutstrom zum Herzen fördern; bei der der Kontraktion nächstfolgenden Erschlaffung der arbeitenden Körpermuskulatur vermögen sich die Venen wieder zu füllen, so daß bei der dann neuerdings einsetzenden Muskelkontraktion wieder eine ausreichende Blutmenge dem Herzen zugetrieben werden kann. Die Muskelaktion ist also imstande, als „Pumpe" den Rückstrom des Blutes zum rechten Herzen wesentlich zu unterstützen. Der Effekt dieser Förderung der Blutströmung in der Richtung zum Herzen ist einerseits — und zwar hauptsächlich — von dem Grade der Muskeltätigkeit, andererseits aber auch von der Gleichmäßigkeit der Aufeinanderfolge von Muskelkontraktion und Muskelerschlaffung abhängig.

Die große Bedeutung der Muskeltätigkeit für den venösen Zufluß zum Herzen und infolgedessen mittelbar auch für das Schlagvolumen geht aus folgendem Versuche von C. Tigerstedt hervor: Bei Reizung des distalen Anteils des im XII. Thorakalsegment durchschnittenen Rückenmarks ist ein Ansteigen des Minutenvolumens um etwa 90% gegenüber dem Ruhewerte und

gleichzeitig auch eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks zu beobachten. Diese Vergrößerung des Minutenvolumens und die Blutdrucksteigerung kann sicherlich nicht als Folge oder Wirkung einer Reizung der Gefäßnerven gedeutet werden, sondern muß lediglich auf das Konto der Muskelaktion selbst gesetzt werden, da bei dem gleichen Versuche nach Lähmung der Muskulatur mittels Curare auf Reizung des distalen Rückenmarkanteils hin weder das Minutenvolumen, noch der Blutdruck irgend nennenswert beeinflußt wird.

In gleichem Sinne sind ältere Beobachtungen von Hill zu werten. In seiner Monographie über die Physiologie der Muskelarbeit gibt Bainbridge der Überzeugung Ausdruck, daß die mechanische Tätigkeit der Muskulatur insbesonders bei schwerer Arbeitsleistung der Gesamtmuskulatur einen entscheidenden Einfluß auf die diastolische Füllung des Herzens auszuüben vermag.

Die Bedeutung der Gleichmäßigkeit im Wechsel zwischen Kontraktion und Erschlaffung der arbeitenden Muskulatur auf den Blutstrom geht unter anderem auch aus den Untersuchungen Lindhards über den „Einfluß der statischen Arbeit auf das Minutenvolumen" hervor; es ergab sich hierbei, daß nach Beendigung der Arbeit eine noch über längere Zeit hin andauernde Erhöhung des Minutenvolumens bestand; Lindhard erklärt diese Erscheinung damit, daß bei statischer Arbeit zumeist eine mehr oder weniger anhaltende Kontraktion der Muskulatur zustande kommt, wodurch eine Behinderung der Blutströmung in der arbeitenden Muskulatur verursacht wird; bei der nach Beendigung der Arbeit eintretenden Erschlaffung der Muskulatur bewirkt das während der Arbeitsdauer gewissermaßen in der Muskulatur gestaut gewesene Blut nun eine Vergrößerung der diastolischen Füllung des Herzens, so daß auf diese Weise nach Beendigung der Arbeit eine Steigerung des Minutenvolumens hervorgerufen werden kann.

Blutdruck und Schlagvolumen.

Da die Geltung des Poiseuilleschen Gesetzes für die Erhellung der Beziehungen zwischen Blutdruck und Stromvolumen von großer Wichtigkeit ist, müssen erst einige Bemerkungen über dieses Gesetz der eigentlichen Besprechung dieses Themas vorausgeschickt werden.

Nach den mit großer Exaktheit durchgeführten Versuchen von Poiseuille ist die durch ein enges Rohr unter sonst gleichartigen Bedingungen (Flüssigkeiten gleicher Viscosität und gleicher Temperatur) strömende Flüssigkeitsmenge der vierten Potenz des Rohrquerschnitts sowie der Größe des Flüssigkeitsdrucks direkt und der Länge des Rohrs indirekt proportional.

Ihren mathematischen Ausdruck findet dieses Gesetz in der Gleichung I:

$$Qu = \frac{K \times P \times D^4}{L}.$$

(In dieser Gleichung I bedeutet Qu die Flüssigkeitsmenge, P den Flüssigkeitsdruck, D den Rohrquerschnitt, L die Rohrlänge und K eine Konstante, welche von der Beschaffenheit der Flüssigkeit abhängig ist.)

Da der sich der Strömung durch ein Rohr entgegensetzende Widerstand der Länge des Rohrs direkt und dem Querschnitt desselben indirekt proportional ist, wird — ein gleichartiges physikalisches Verhalten der

Flüssigkeiten vorausgesetzt — die Beziehung von Minutenvolumen, Blutdruck und Widerstand durch die Gleichung II angegeben werden können:

$$Qu = \frac{P}{W}.$$

(In dieser Gleichung II bedeutet W den Widerstand, P den Flüssigkeitsdruck und Qu das Minutenvolumen.)

Aus dem Poiseuilleschen Gesetze, dessen allgemeine Gültigkeit hier nicht zur Diskussion gestellt werden soll (es hat nämlich keinen absolut uneingeschränkten Geltungsbereich; bei sehr verengten Capillaren trifft es — wenn das Capillarlumen von den Blutkörperchen vollständig ausgefüllt ist — nicht zu), läßt sich folgender Schluß ableiten: Die vom Herzen per Minute ausgeworfene Blutmenge (also das Minutenvolumen) kann bei Bestehen ein und desselben arteriellen Blutdrucks, je nach dem Verhalten des Widerstands, variabel sein. Oder anders formuliert: Ein und derselbe arterielle Blutdruck bestimmter Größe kann — wie aus der Gleichung II hervorgeht — sowohl bei einem verhältnismäßig geringen Widerstand und bei einem großen Minutenvolumen als auch bei einem großen Widerstand und einem entsprechend kleineren Minutenvolumen bestehen.

Diese Deduktionen erhielten durch Versuche von C. und R. Tigerstedt den Stempel tatsächlicher Gültigkeit; die genannten Untersucher konnten in einer Reihe von Tierexperimenten, bei welchen das Minutenvolumen durch Einbinden einer Stromuhr in die Aorta des Versuchstiers bestimmt wurde, den Beweis erbringen, daß die vom Herzen bei ein und demselben Blutdrucke in der Zeiteinheit ausgeworfene Blutmenge sehr verschieden groß sein kann. So fand C. Tigerstedt z. B. in einem Falle bei einem arteriellen Blutdruck von 91—100 mm Hg Minutenvolumswerte von 20 bis zu 83 ccm pro Kilogramm Körpergewicht des Versuchstiers; in einer anderen Versuchsreihe sah er bei einem arteriellen Blutdruck von gleichfalls 91—100 mm Hg Minutenvolumwerte, welche geradezu groteske Unterschiede aufwiesen, nämlich zwischen 9 und 149 ccm pro Kilogramm Körpergewicht des Versuchstiers gelegen waren.

In jüngster Zeit traten Iwai und Heinrich Schwarz dieser Frage gleichfalls näher; sie fanden bei Hunden, deren Minutenvolumen mittels der Fickschen Methode bestimmt wurde, nach Einverleibung von Pituglandol ein Absinken der Stromäquivalente bis auf ein Drittel der vorher ermittelten Werte bei fast unverändert gebliebenem arteriellen Blutdrucke.

Aus diesen Untersuchungsergebnissen kann wohl die Schlußfolgerung gezogen werden, daß der arterielle Blutdruck für sich allein nicht als ein maßgebendes Kriterium für die Beurteilung des augenblicklichen Zustands des Kreislaufs angesehen werden kann. Aus den Versuchen von Iwai und H. Schwarz ergibt es sich auch sinnfällig, daß bei Konstanz des Blutdrucks der Kreislauf bei einem dreimal so hohen Stromäquivalent eine ganz andere Leistung zu bewältigen haben muß als dies bei einem um zwei Drittel niedrigeren Stromäquivalent der Fall ist.

Wie bereits erwähnt wurde, ist nach dem R. W. Heßschen Ökonomieprinzipe die funktionelle Ausnützung des Sauerstoffs im Blute der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes proportional. Da die in der Zeiteinheit die Einheit des Stromquerschnitts durchströmende

Blutmenge als Maß der Geschwindigkeit des Blutstroms angesehen werden kann, so ist aus den Erörterungen über das Poiseuillesche Gesetz $\left(\text{Gleichung II}: Qu = \frac{P}{W}\right)$ unschwer zu folgern, daß die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes bei ein und demselben Strombahnquerschnitte sowohl dem Blutdrucke als auch dem Minutenvolumen direkt proportional sein muß.

Da nun — wie bereits wiederholt hervorgehoben wurde — die Ausnützung des Sauerstoffs der roten Blutkörperchen zur Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in direkter Proportion steht, so kann wohl kein Zweifel darüber obwalten, daß das Verhalten sowohl des Blutdrucks als auch des Minutenvolumens von vitalster Bedeutung für die Ernährung der Gewebe sein muß, da ja die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes bei gleichem Strombahnquerschnitte in einem direkten Verhältnis zu dem Blutdrucke und dem Minutenvolumen steht.

Beobachtungen von Bock und Robertson sowie von Gaskel, welche nachweisen konnten, daß „bei Verminderung der sauerstofftragenden Kraft des Blutes" (Verkleinerung der Strommenge bzw. Verminderung des Erythrocytengehalts des Blutes) die ausreichende Ernährung der Gewebe durch eine (kompensatorische) Steigerung des Blutdrucks gewährleistet werden kann, sind wertvolle Belege für die Richtigkeit der diesbezüglichen theoretischen Postulate.

Kürzlich hat auch R. W. Heß der Meinung Ausdruck gegeben, daß die bei manchen Kreislaufstörungen einsetzende Steigerung des arteriellen Blutdrucks als ein Kompensationsvorgang für eine gegebenenfalls auftretende Verminderung des Minutenvolumens aufgefaßt werden könne.

Wir glauben die Ansicht vertreten zu dürfen, daß bei manchen Mitralstenosen, bei welchen wir in einigen Untersuchungsreihen unter der Norm gelegene Minutenvolumwerte feststellen konnten, die geringe Größe des Minutenvolumens geradezu den Anstoß für eine (kompensatorische) Steigerung des arteriellen Blutdrucks gibt, eine Blutdruckerhöhung, welche in solchen Fällen klinisch als „Stauungshochdruck" bezeichnet wird.

Besonders in denjenigen Körperorganen, in welchen die Möglichkeit einer zweckdienlichen Regulierung des Minutenvolumens mittels entsprechender Widerstandsänderungen weniger in Betracht kommt (Gehirn, Herzmuskel), ist die Aufrechterhaltung der Organfunktion an ein dem Bedürfnisse sich gut anpassendes Verhalten des arteriellen Blutdrucks gebunden. Wie Untersuchungen von Bayliß, Bainbridge und Starling ergaben, ist es vor allem das Cerebrum und das Herz selbst, für welche eine zweckdienliche Anpassung des Blutdrucks von ganz hervorragender Bedeutung ist. Starling erbrachte auf Grund von Untersuchungen des Coronarkreislaufs am „Herz-Lungenpräparate" den Beweis dafür, daß das Minutenvolumen des Coronargefäßgebiets, welches ja die Ernährung des Herzens zu besorgen hat, in erster Linie von dem Verhalten des Blutdrucks abhängig ist.

Das Verhältnis zwischen Blutdruck und Minutenvolumen, mathematisch in der Formel ausdrückbar: $\frac{\text{Blutdruck}}{\text{Minutenvolumen}}$, kann als relatives Maß des

Gesamtwiderstands angesehen werden; die Größe dieses Wertes gestattet gewisse Schlüsse auf das Verhalten der Herzleistung, sofern Änderungen des arteriellen Blutdrucks oder Änderungen des Minutenvolumens Platz greifen.

Über den Einfluß einiger physiologischer Variablen auf das Verhältnis zwischen Blutdruck und Schlagvolumen.

Die Bedeutung des funktionellen Zusammenhangs zwischen Blutdruck und Minutenvolumen kann in illustrativer Weise durch Betrachtung dieser Beziehungen im Zustande schwerer körperlicher Arbeit aufgezeigt werden.

Die Angaben über das Verhalten des Blutdrucks bei intensiver Muskelarbeit sind nicht einheitlich, was wohl zu einem guten Teile darauf zurückzuführen ist, daß einige Untersucher die Blutdruckmessungen nicht während und nach der Arbeitsleistung in continuo vornahmen, sondern entweder zur Zeit der Arbeit oder unmittelbar im Anschlusse an dieselbe, andere Untersucher wieder bloß das Verhalten des Blutdrucks bei der Muskelarbeit trainierter bzw. nicht trainierter Personen registrierten, etliche Untersucher auch die Größe der geleisteten Arbeit bei den Blutdruckbestimmungen unberücksichtigt ließen usw.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß bei kreislaufgesunden Personen der arterielle Blutdruck während der Leistung größerer Muskelarbeit einen deutlichen Anstieg erfährt, dessen Ausmaß allerdings verschieden ist und einerseits von der Intensität der Arbeitsleistung und von dem Alter des Individuums (Masing: „mit zunehmendem Alter ist die Blutdrucksteigerung bei Arbeit größer"), andererseits von dem Zustande der arbeitenden Muskulatur (trainiert, nicht trainiert) abhängig zu sein scheint; mit Beendigung der Arbeitsleistung stellt sich gewöhnlich zunächst noch ein weiterer Anstieg des Blutdrucks von geringerem oder größerem Ausmaße ein, dann erfolgt mehr oder weniger schnell ein Absinken des Blutdrucks — sogar bis unter den Ruhewert —, in welch letzterem Falle sich der Blutdruck bald auf den ursprünglichen Wert nivelliert; die Schnelligkeit, mit welcher der Blutdruck nach Arbeitseinstellung absinkt, hängt zum Teil auch von der Intensität der geleisteten Arbeit, zum Teil vom Training des betreffenden Untersuchten ab. Auf den Verlauf der Blutdruckkurve während und nach muskulärer Arbeit können natürlich auch individuelle Momente verschiedener Art Einfluß nehmen.

Eine interessante Übersichtstabelle über das Verhalten des Blutdrucks bei Arbeitsleistungen von „Sportsleuten" gibt Lowsley:

	Zunahme nach der Arbeit	Nachfolgende Abnahme	Rückkehr zur Norm
Mäßige Arbeit	+ 11 mm Hg	— 17 mm Hg	nach 31 Minuten
Schnelle Arbeit	+ 36 mm Hg	— 16 mm Hg	„ 82 „
Kräftige Arbeit	+ 33 mm Hg	— 18 mm Hg	„ 124 „
Ermüdende Arbeit	+ 33 mm Hg	— 20 mm Hg	„ 70 „
Erschöpfende Arbeit	+ 39 mm Hg	— 19 mm Hg	„ 232 „

Bald nach Arbeitsbeginn stellt sich unter normalen Verhältnissen eine Blutdrucksteigerung ein, welche auf das Eintreten einer Kontraktion der Blutgefäße im Splanchnicusgebiete zurückzuführen ist. Bei kontrahierten Splanchnicusgefäßen steht dem Herzen eine größere Blutmenge zur Durchströmung der

arbeitenden Muskulatur zu Gebote. Würden sich die Gefäße des gesamten Muskelapparates bei der Muskelarbeit in dem gleichen Maße erweitern wie sich die Gefäße des Splanchnicusgebietes kontrahieren, so käme — wie leicht einzusehen ist — keine Änderung des bestehenden Gesamtwiderstands zustande. Nehmen wir z. B. an, daß in irgendeinem Falle der Ruheblutdruck 120 mm Hg und das Ruheminutenvolumen 4 Liter beträgt, so ist für den Gesamtwiderstand die Größe 30 einzusetzen; nehmen wir weiter an, daß in diesem suponierten Falle das Minutenvolumen bei intensiver Muskelarbeit auf 12 Liter ansteigt, so müßte der arterielle Blutdruck unter der Voraussetzung, daß die Gesamtwiderstände unverändert blieben, auf etwa 360 mm Hg ansteigen, was natürlich kaum denkbar ist und auch den Tatsachen durchaus nicht entspricht. An diesem Beispiel soll dargelegt werden, daß man keineswegs damit rechnen darf, daß die Muskelgefäße sich während der Arbeitsleistung in dem gleichen Ausmaße erweitern wie sich die Splanchnicusgefäße verengern; es muß vielmehr angenommen werden, daß sich die Gefäße der Muskulatur bei Arbeitsleistung der Muskulatur in weit größerem Maße erweitern, als es der Gefäßkontraktion im Splanchnicusgebiete entsprechen würde. Solchermaßen kommt es zu einer — natürlich bloß relativen — Herabsetzung des Gesamtwiderstands, wodurch die Anforderungen an die Herzleistung auf ein relativ geringeres Maß gebracht werden, so daß ein normales Herz eine verhältnismäßig sehr große Blutmenge zu bewältigen imstande ist.

Die bei größerer Muskelarbeit sich einstellende Steigerung des arteriellen Blutdrucks, welche gewöhnlich parallel mit einer Vermehrung der Herzschlagfrequenz einhergeht (Lilienstrand und Stenström), hat möglicherweise den ökonomischen Zweck, durch Erhöhung des Widerstands eine Vergrößerung der Strömungsgeschwindigkeit in die Wege zu leiten, wodurch die Sauerstoffzufuhr und die Entfernung der Stoffwechselabbauprodukte wesentlich günstiger gestaltet werden.

Über die diesbezüglich obwaltenden Verhältnisse bei trainierten gegenüber nicht trainierten Personen liegen bislang keine verwertbaren Angaben vor; es läßt sich vorläufig nur sagen, daß das Minutenvolumen des trainierten Individuums bei Bewältigung der gleichen Arbeit kleiner ist als das des nicht trainierten (Krogh und Lindhard), so daß die Mutmaßung, der arterielle Blutdruck dürfe sich ähnlich verhalten, eine gewisse Berechtigung hat.

Tigerstedt und Airila unterzogen das Verhalten sowohl des Blutdrucks als auch des Minutenvolumens unter dem Einflusse von Pituitrin einer genauen Beobachtung und fanden, daß die Pituitrindarreichung eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks sowie eine ganz beträchtliche Verminderung des Minutenvolumens zur Folge hat. Eppinger und seine Mitarbeiter stellten gleichfalls fest, daß das Pituitrin eine Verminderung des Minutenvolumens bewirke, während der Blutdruck kaum nennenswerte Veränderungen erkennen ließ. Tigerstedt und Airila haben darauf hingewiesen, daß das unter Pituitrineinwirkung erfolgende Absinken des Minutenvolumens nicht auf ein etwaiges Nachlassen der Herzkraft bezogen werden dürfe, und neuere Untersuchungen von Iwai und Heinrich Schwarz ergaben, daß die Verkleinerung des Minutenvolumens hier nicht — wie von mancher Seite angenommen wurde — auf eine Verringerung der diastolischen Füllung des Herzens infolge „Stauung" des Blutes im Splanchnicusgebiete bezogen werden könne, da auch bei Ausschaltung

der Leber eine Verkleinerung des Minutenvolumens auf Pituitrindarreichung hin erfolgt. Da die Pituitrinzufuhr trotz der Verringerung des Minutenvolumens und trotz einer — plethysmographisch feststellbaren — Vermehrung des Füllungszustands der Venen ein erhebliches Absinken des Venendrucks zur Folge hat, ist die Annahme berechtigt, daß die primäre Angriffssphäre des Pituitrins im Gebiete der Venen gelegen sei und sich in einer Erweiterung der Venen auswirke.

Baylиß sowie R. W. Heß haben darauf hingewiesen, daß der Gesamtquerschnitt der arteriellen Strombahn erheblich geringer ist als der des Venensystems und daß daher bedeutende Änderungen des Stromvolumens Platz greifen können, ohne daß dabei der arterielle Blutdruck eine Veränderung zu erfahren braucht, wenn nur der Querschnitt der venösen Strombahn sich in entsprechender Weise anpassend zu verhalten imstande ist.

Die Pituitrinwirkung wäre demnach so zu erklären, daß es zu einer aktiven Erweiterung der peripheren Venen kommt, wodurch eine Verminderung der diastolischen Füllung des rechten Herzens herbeigeführt wird; dem linken Herzen wird in weiterer Folge dann auch weniger Blut angeboten und das Minutenvolumen dementsprechend verringert; die nächste Konsequenz ist, daß der Blutzufluß vom arteriellen Gebiete über die Capillaren zur peripheren Venenstrombahn dann gleichfalls geringer wird.

Wie den peripheren Venen, so kommt auch dem Pfortadersystem eine Bedeutung für die Regulation des Schlagvolumens zu; bei dem geringen Drucke, welcher im Bereiche des Pfortadersystems herrscht, und bei dem großen Fassungsraume dieses Venengebiets führt jede Erweiterung des Pfortadersystems zu einer Abnahme der diastolischen Füllung des rechten Herzens mit den sich daraus ergebenden Folgen, ohne daß gleichzeitig eine Änderung des arteriellen Blutdrucks in Erscheinung treten muß.

Tigerstedt, welcher als erster feststellte, daß bei Reizung des peripheren Stumpfes des Nervus splanchnicus der arterielle Blutdruck ansteigt und gleichzeitig die in der Zeiteinheit vom Herzen ausgeworfene Blutmenge zunimmt, konnte darlegen, daß die hierbei erfolgende Blutdrucksteigerung in keiner gesetzmäßigen Proportion zu der gleicherzeit auftretenden Zunahme des Minutenvolumens steht. C. Tigerstedt glaubte aus diesen Beobachtungen den Schluß ziehen zu dürfen, daß das Poiseuillesche Gesetz keine durchaus allgemeine Geltung habe, führt jedoch selbst Beobachtungen an, welche darauf hinweisen, daß bei der Splanchnicusreizung eine Kontraktion der Venen des Pfortadergebiets statthat. Nun führt aber eine Kontraktion der Pfortadervenen bei unverändertem arteriellen Zuflusse zu einer Vergrößerung der diastolischen Füllung des Herzens, wodurch eine Erhöhung des Minutenvolumens in Erscheinung treten muß. Zur Erläuterung dieser Verhältnisse sei hier ein Schema eingefügt, welches nach einer Arbeit von R. W. Heß über den peripheren Kreislauf skizziert wurde (Abb. 1).

Diese Skizze soll dartun, daß eine Kontraktion von Teilen der — relativ querschnittskleinen — arteriellen Strombahn unter normalen Verhältnissen den Zustrom des Blutes auf dem Wege über die Capillaren zu dem relativ sehr weiten Venensystem vermindert; trotzdem der arterielle Blutdruck dabei erheblich ansteigen kann, hat die solchermaßen eintretende Volumsveränderung des arteriellen Gefäßsystems in Anbetracht der verhältnismäßig

geringen Querschnittsunterschiede, die sich dadurch ergeben, keinen wesentlichen Einfluß auf den Füllungszustand des rechten Herzens, somit auch keine besondere Wirkung auf den Zustrom zum linken Herzen und des weiteren auf das Minutenvolumen. Tritt aber eine ausgiebige Kontraktion eines **sehr großen Teils** des arteriellen Stromgebiets ein, so wird sich immerhin ein gewisser Einfluß auf den Füllungszustand des Herzens und damit auf das Minutenvolumen geltend machen. Eine Erweiterung des arteriellen Stromgebiets wird analogerweise nur dann zu einer nennenswerten Änderung des Minutenvolumens führen, wenn **ein sehr umfangreiches Gebiet** der arteriellen Strombahn von der Erweiterung betroffen ist.

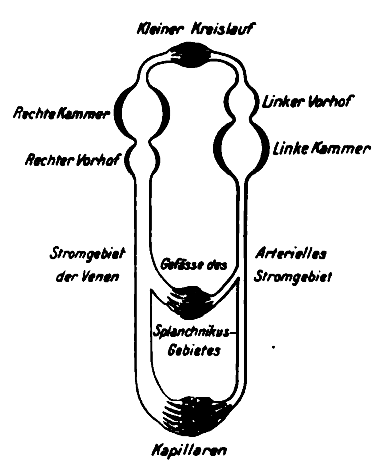


Abb. 1. Schema des Blutkreislaufs.

Im Falle einer Erweiterung des — an sich relativ sehr großen — Venenstromquerschnitts stellt sich unter physiologischen Bedingungen eine Verringerung der Füllung des rechten Herzens ein, da sich das Blut infolge des im venösen Gefäßgebiete herrschenden geringen Drucks gewissermaßen in diesem großen Reservoir fängt; die Folge davon ist ein verminderter Zufluß zum linken Herzen, was seinerseits eine Verkleinerung des Minutenvolumens bedingt. In analoger Weise ruft eine Verengerung des Venenstromgebiets eine Steigerung des Minutenvolumens hervor.

Die sich aus dieser Betrachtung ergebende Frage, ob den Venen die Fähigkeit zugesprochen werden kann, in selbständiger Weise an und für sich in die Regulation des Gesamtkreislaufs einzugreifen, oder ob der Einfluß der venösen Strombahnen in dieser Richtung gewissermaßen bloß im Ablaufe vom arteriellen Gebiete ausgehender Einwirkungen erfolgt, ist bislang einer endgültigen Lösung noch nicht zugeführt worden. Die von R. W. Heß vorgebrachten Argumente (Schwankungen im Tonus der Venen) scheinen dafür zu sprechen, daß die Venen aktiv in die Regulation des Gesamtkreislaufs einzugreifen vermögen. In diesem Zusammenhange sei auch auf die Arbeiten von Mautner und E. P. Pick hingewiesen, nach welchen „Sperrvorrichtungen" im Bereiche der Venenstrombahn bestehen, durch deren Funktion es zu einer Rückstauung des Blutes in große Gebiete des Venensystems (z. B. in die Leber und in die Lunge) kommen kann, wodurch eine Verringerung der Herzfüllung und demnach auch eine Verkleinerung des Minutenvolumens in die Wege geleitet wird.

Peripherer Kreislauf und Schlagvolumen.

Bevor die Möglichkeiten, welche uns zur Beobachtung und Beurteilung der Blutverteilung innerhalb der Gesamtstrombahn des Blutes zur Verfügung stehen, erörtert werden sollen, müssen einige Bemerkungen über die Physiologie des peripheren Kreislaufs und über die demselben zu Gebote stehenden Regulationsvorrichtungen vorausgeschickt werden.

Es ist eine seit langem bekannte Tatsache. daß „arbeitende" Organe einen weit größeren Blutbedarf haben als ruhende. Zur Befriedigung des „Mehrbedürfnisses an Blut" arbeitender Organe entfaltet die Gesamtzirkulation nur dann eine erhöhte Tätigkeit, wenn der Blutausnützungsbedarf des Gesamtorganismus vergrößert ist; leisten hingegen nur einzelne Organe eine größere Arbeit, so daß gewissermaßen ein nur „lokales" Bedürfnis nach ausgiebigerer Blutversorgung (zur Ernährung der tätigen Organe bzw. zum Abtransporte der Stoffwechselschlacken aus denselben) besteht, so braucht nicht die Gesamtzirkulation in verstärkte Aktion zu geraten, es kommt keine Erhöhung des Gesamtstromvolumens zustande; der Organismus verfügt nämlich über einen fein eingerichteten Regulationsmechanismus, welcher die angeforderte stärkere Durchströmung aktiver Organe bei einem Minimum des Energieverbrauchs der Gesamtzirkulation gewährleistet.

So wenig bestritten die Tatsache der stärkeren Blutdurchströmung arbeitender Organe ist, so sehr gehen die Ansichten über den Mechanismus dieses Vorgangs auseinander. Weitaus vorherrschend ist die Ansicht, daß eine im Gebiete der in Aktion befindlichen Organe einsetzende Gefäßerweiterung, welche mit einer Herabsetzung des Widerstands Hand in Hand geht, von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen der erhöhten Blutzufuhr zu den aktiven Organen ist. Einige Untersucher (Bier, Grützner, Hasebrock, Maresch) glauben die Meinung verfechten zu dürfen, daß die vermehrte Blutzufuhr, welche in arbeitsleistenden Organen statthat, einer „aktiven" Tätigkeit der Blutgefäße zuzuschreiben sei; sie heben also die Bedeutung des „peripheren Herzens" für die Blutströmung nachdrücklich hervor. Untersuchungen von Hürthle, R. W. Heß und Fleisch ergaben jedoch, daß für die Annahme eines „peripheren Herzens" keine stichhaltigen Beweise erbracht werden konnten, so daß doch wohl nur die Erweiterung der entsprechenden peripheren Gefäße für die Inaugurierung der Steigerung der Durchblutung einzelner arbeitender Organgebiete in Betracht kommt.

Auf welche Weise die Erweiterung der Gefäße in aktiven Organen erwirkt wird, ist eine vielumstrittene Frage. Für dieses „Wie?" des Zustandekommens liegen eigentlich zwei Möglichkeiten vor: es kommt entweder eine rein periphere Regulation der Gefäßweite in Betracht oder eine zentrale (vasomotorische) Regulation des Strömungswiderstandes.

Untersuchungen von Ascher und Carlson ergaben, daß eine elektrische Reizung der Chorda tympani eine starke Speichelsekretion der Glandula submaxillaris herbeiführt, wobei auch eine bedeutende Steigerung der Durchblutung der Submaxillardrüse stattfindet. Zwecks Klärung der Frage, ob diese Durchblutungsvermehrung auf eine Reizung der in der Chorda tympani verlaufenden Vasodilatatoren oder auf die rein periphere Wirkung der bei der Drüsentätigkeit zur Entfaltung gelangenden Stoffwechselprodukte zurückzuführen sei, beobachtete Ascher das Verhalten der Submaxillardrüse nach Zerstörung ihrer spezifischen Drüsenzellen und fand, daß nun auf Reizung der Chorda tympani hin zwar keine Speichelsekretion der Submaxillardrüse, wohl aber — nach wie vor — eine deutliche Steigerung der Blutdurchströmung der Glandula submaxillaris zustande kam. Aus diesen Versuchsergebnissen zog Ascher den Schluß, daß die in tätigen Organen auftretende Gefäßerweiterung infolge Reizung der Vasodilatatoren vor sich gehe, und daß den Stoffwechsel-

produkten bezüglich rein peripherer Gefäßeinwirkungen keine Bedeutung beizumessen sei.

J. Barcroft vertritt auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse eine der Ascherschen Ansicht direkt entgegengesetzte Meinung, da er feststellen konnte, daß die Gefäßerweiterung in der Submaxillardrüse auf Reizung der Chorda tympani hin stets um einige Zeit später statthat als die Speichelsekretion und daß nach einer mittels Atropindarreichung herbeigeführten Lähmung der Speichelsekretion auf Reizung der Chorda tympani hin kein deutlicher Anstieg der Durchblutung der Submaxillardrüse erfolgt; Barcroft zieht aus dieser Beobachtung den verallgemeinernden Schluß, daß die die stärkere Durchströmung aktiver Organe ermöglichende Gefäßerweiterung vorwiegend durch die bei der Organtätigkeit gebildeten Stoffwechselprodukte verursacht sei.

Die Versuchsergebnisse Barcrofts wurden durch die Untersuchungen von Baylіß, Henderson und Löwi bestätigt.

Die bedeutungsvollen Beobachtungen Biers, daß die kollaterale arterielle Hyperämie, welche bei Sperrung eines Abschnitts der arteriellen Strombahn einsetzt, auch an den von Nerven isolierten Extremitäten in Erscheinung tritt, sprechen gleichfalls für die Anschauung, daß in erster Linie der Sauerstoffbedarf und die Notwendigkeit des Kohlensäureabtransportes die entsprechenden Reize für die Steigerung der Blutzufuhr in die tätigen Organe abgeben.

Roux vertritt auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse die Meinung, daß eine ausgiebige Durchströmung der arbeitenden Organe nur dann erfolgen könne,wenn die bei der Organtätigkeit vor sich gehenden Stoffwechseländerungen an und für sich den adäquaten Reiz für die Durchströmung des Organs abgeben.

Ältere Untersuchungen Hürthles verweisen schon auf die Bedeutung des Stoffwechselchemismus für die Regulation der peripheren Gefäßweite; von ihm wurde bei der Asphyxie eine bedeutende Verstärkung der Gehirndurchblutung beobachtet. Untersuchungen von Roy und Sherrington führten zu dem gleichen Ergebnis.

Anrep registrierte das Volumen der Hinterextremitäten eines Versuchstiers, welche von den Nerven vollständig isoliert waren, wogegen Eingriffe in die normalen Zirkulationsbedingungen tunlichst vermieden wurden; bei Asphyxie des Versuchstiers trat eine Erweiterung der Gefäße der Extremitäten auf; da eine Änderung der Gesamtzirkulation dabei nicht festgestellt werden konnte, bezog Anrep die Gefäßerweiterung auf einen direkten Einfluß des asphyktischen Blutes auf die Gefäße.

Spätere Untersuchungen von Severini sowie von Tomita ergaben, daß unter lokaler Kohlensäureeinwirkung eine Erweiterung der peripheren Gefäße statthabe. Zu analogen Ergebnissen kamen Baylіß und Gaskel; letzterer konnte feststellen, daß schwächste Konzentrationen von Milchsäure und von Essigsäure eine Gefäßerweiterung und somit eine Verstärkung der Muskeldurchblutung bewirken, während Natronlauge eine Gefäßverengerung und damit eine Abnahme der Durchströmung herbeiführt.

Baylіß, welcher Frösche mit Durchströmungsflüssigkeiten verschiedenen Kohlensäuregehalts durchblutete, konnte ebenfalls feststellen, daß bei zunehmendem Kohlensäuregehalte der Durchströmungsflüssigkeit eine Erweiterung der Gefäße und eine Steigerung der Durchströmung statthabe.

Es fehlt jedoch auch nicht an Beobachtungen, welche bei Säurezufuhr eine gegenteilige, nämlich gefäßverengernde Wirkung dartun (Mosso).

Diese Verschiedenheit der Untersuchungsergebnisse wurde von Fleisch durch exakte Untersuchungen aufgeklärt; er konnte nämlich den Beweis erbringen, daß bei einer ganz bestimmten Wasserstoffzahl der Durchströmungsflüssigkeit die Gefäßweite unbeeinflußt bleibt, bei stärkerer Säuerung aber eine Erweiterung der Gefäße, bei Alkalisierung hingegen eine Verengerung der Gefäße eintritt; bei ganz hochgradiger Säuerung (welche unter physiologischen Bedingungen aber kaum in Betracht kommen dürfte) wiederum stellt sich gleichfalls eine Verengerung der Gefäße ein.

Von nicht minderer Bedeutung sind die von Fleisch erbrachten Befunde, daß bei Verwendung gut gepufferter Durchströmungslösungen einer bestimmten, nicht zu hohen Wasserstoffzahl keine Veränderung der Gefäßweite auftritt, daß hingegen bei Verwendung schlecht gepufferter Durchströmungslösungen eine Erweiterung der Blutgefäße statthat. Infolge der Arbeitsleistung des durchströmten Organs kommt es bei Verwendung schlecht gepufferter Lösungen anscheinend zu einer Aciditätssteigerung, welche ihrerseits eine Erweiterung der Blutgefäße zur Folge hat.

Diese Untersuchungsergebnisse zeigen die Bedeutung der Acidität für die Regulation der Blutverteilung auf; es kann aber keinem Zweifel unterliegen, daß auch andere bei der Organtätigkeit gebildete Stoffe regulierend in den Mechanismus des peripheren Kreislaufs eingreifen können. So vermochte z. B. Krogh darzutun, daß das Pituitrin einen entscheidenden Einfluß auf den Kontraktionszustand der Capillaren auszuüben vermag; er fand nach Exstirpation der Hypophyse beim Frosche eine allgemeine Erweiterung der Capillaren; auf Zufuhr von geringen Mengen Pituitrin (Mengen, welche den physiologischen Verhältnissen entsprechen) stellte sich der normale Kontraktionszustand der Capillaren wieder her. Aus diesen Beobachtungen folgerte Krogh, daß das Pituitrin unter physiologischen Bedingungen für die Aufrechterhaltung des Capillartonus von maßgebendem Einflusse sein müsse.

Aus all diesen Darlegungen erhellt es unzweifelhaft, welche große Bedeutung die rein periphere Wirkung der Stoffwechselprodukte auf die Gefäßweite und demnach auch auf die zweckentsprechende Durchströmung der Gewebe ausübt; damit ist aber die wichtige Frage keineswegs entschieden, ob unter physiologischen Bedingungen nur der rein peripheren oder auch der vasomotorischen (zentralen) Gefäßregulation diesbezüglich ein maßgebender Einfluß zukommt. Jedenfalls scheinen beide Faktoren in enger Beziehung zur Organtätigkeit zu stehen und ihren Einfluß auf die Leistungsfähigkeit der Organe durch Herbeiführung einer entsprechenden Durchblutung geltend zu machen.

Der periphere Kreislauf (Widerstand, Blutverteilung).

Über die Vorgänge in der Kreislaufperipherie vermögen wir uns mittels verschiedener Untersuchungsmethoden zu informieren. Die Messung des arteriellen sowie des venösen Blutdrucks für sich allein liefert keine Daten, welche einen sicheren Einblick in das Verhalten der Blutströmung in der Peripherie gestatten, da — wie an anderer Stelle bereits ausgeführt wurde — das durch periphere Stromabschnitte strömende Blutquantum bei ein und

demselben Blutdrucke sehr verschieden groß sein kann. Die Plethysmographie gestattet — mit den durch die Methodik selbst bedingten Einschränkungen — eine schätzungsweise Beurteilung der unter wechselnden Einflüssen in die peripheren Strombezirke (Extremitäten) gelangenden Blutmenge. Durch gleichzeitige Registrierung des Plethysmogramms und des Blutdrucks gewinnt man Anhaltspunkte für das Verhalten der Widerstände in den solchen Beobachtungen zugänglichen Stromgebieten, da ja nach dem Poiseuilleschen Gesetze eine reguläre Beziehung zwischen der Strommenge einerseits (welche plethysmographisch abschätzbar ist) und dem arteriellen Blutdrucke sowie den Widerständen andererseits besteht.

Da den Capillaren — wie aus den einschlägigen Versuchen und Untersuchungen Kroghs hervorgeht — eine weitgehende Unabhängigkeit von dem Verhalten der größeren Gefäße zukommt, kann die von Ottfried Müller und O. Weiß propagierte Capillarmikroskopie, welcher von einzelnen Seiten eine Bedeutung für die Beurteilung des peripheren Kreislaufs zugesprochen wird, kaum einen genaueren Aufschluß über die Blutdynamik in der Peripherie bringen.

Den „blutigen“ Untersuchungsmethoden (Blutgasanalyse) allein ist es bislang vorbehalten, das Verhalten der Blutströmung in der Peripherie einer exakten Feststellung und genauen Beurteilung zuführen zu können.

Nach den von Fick angegebenen Prinzipien kann durch Bestimmung des Sauerstoffgehalts des arteriellen sowie des venösen Blutes bei gleichzeitiger Ermittelung der in der Zeiteinheit aufgenommenen Sauerstoffmenge die per Minute den untersuchten Stromabschnitt durchfließende Blutmenge errechnet werden. Die Berechnung wird nach folgender Gleichung vorgenommen:

$$\text{Blutmenge} = \frac{\text{Sauerstoffverbrauch per Minute}}{O_2\text{-Gehalt des arteriellen minus } O_2\text{-Gehalt des venösen Blutes (in Volumprozenten von 100 ccm Blut)}}.$$

(Die Einzelheiten dieser Bestimmungen sind in dem später folgenden Abschnitte, welcher der Methodik gewidmet ist, genau angeführt.) Nach den Untersuchungen von Meakins, Barcroft, Eppinger und seiner Mitarbeiter kann der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes im allgemeinen mit 95—98% des Gesamtsauerstoffbindungsvermögens angenommen werden, so daß es zumeist genügt, den Sauerstoffgehalt des venösen Blutes zu bestimmen, womit auf die zwar sehr leicht ausführbare und gänzlich ungefährliche, doch von manchen nur ungern ausgeführte „Arterienpunktion“ verzichtet werden kann; nur bei schwerer Anoxiämie (Emphysem, Lungenödem u. dgl.) weicht der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes von den angegebenen Normalwerten ab.

Nachstehend sei eine Tabelle angeführt, welche die von uns ermittelten Werte für den Sauerstoffgehalt des arteriellen sowie den Sauerstoffgehalt des venösen Blutes bei den verschiedenartigsten Versuchspersonen wiedergibt:

Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (in Volum-%)	97	98	98	98	98	98	96	95	97	97	95	96
Sauerstoffgehalt des venösen Blutes (in Volum-%)	57	55	66	69	63	68	72	70	71	78	60	57
Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (in Volum-%)	97½	98	98	98	97½	96	97	98	97	96	97	96
Sauerstoffgehalt des venösen Blutes (in Volum-%)	74	55	57	74	71	55	72	57	55	58	68	57

Aus dieser Zusammenstellung geht wohl hervor, daß man sich damit begnügen kann, den Sauerstoffgehalt des venösen Blutes zu bestimmen, und daß man im großen und ganzen für den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes einen zwischen 95 und 98 gelegenen Mittelwert bei der Berechnung einsetzen kann, ohne fehlerhafte Resultate zu bekommen; genauer ist es selbstverständlich, wenn auch die arteriellen Sauerstoffwerte bestimmt werden.

Aus der Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen und dem des venösen Blutes lassen sich die Ausnützungskoeffizienten berechnen (Ausnützungskoeffizient = Prozente Oxyhämoglobin des arteriellen minus Prozente Oxyhämoglobin des venösen Blutes).

Die Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs peripherer Strombezirke ist nur im Tierversuche an isolierten Organen ausführbar; beim Menschen ist die Errechnung dieser Größe aus dem Gesamtsauerstoffverbrauche nicht angängig, deshalb ist hier die Berechnung der Ausnützungskoeffizienten, welche — wie bereits erwähnt — bei normalem Hämoglobingehalt des Untersuchten zuverlässige Schlüsse auf das Verhalten des Minutenvolumens zulassen, notwendig. Bei unverändertem Sauerstoffverbrauch, gleichbleibendem arteriellen Blutdruck und normalem Hämoglobingehalt gestattet der Ausnützungskoeffizient eine genaue Beurteilung des den untersuchten Kreislaufabschnitt durchströmenden Blutquantums. Da — wie früher ausgeführt wurde — das Verhalten des Gesamtwiderstands aus Blutdruck und Schlagvolumen berechnet werden kann, ließe sich unserer Meinung nach bei Zutreffen gewisser Voraussetzungen (gleicher Gasstoffwechsel und gleicher Hämoglobingehalt) aus dem arteriellen Blutdrucke und dem Ausnützungskoeffizienten ein relatives Maß für den peripheren Gefäßwiderstand angeben. Wir möchten danach vorschlagen, den peripheren Widerstand nach folgender Gleichung zu berechnen:

Widerstand = Blutdruck × Ausnützungskoeffizient.

Einleitend hoben wir bereits hervor, daß eine stärkere Durchströmung der arbeitenden Organe vor allem durch den Umstand ermöglicht wird, daß gleichzeitig eine Verminderung der Durchblutung an anderen Stellen des Organismus, welche an dieser Arbeitsleistung nicht beteiligt sind, statthat. Dieses Moment allein macht es schon wahrscheinlich, daß die Ausnützung des Sauerstoffs, welchen das arterielle Blut anbietet, an verschiedenen Stellen des Organismus ungleich ist und daß dementsprechend das aus verschiedenen Körpergebieten stammende Venenblut eine differente Gaszusammensetzung aufweist. Die Zusammensetzung des „venösen Mischblutes" (die Bezeichnung „mixed venous blood" stammt von amerikanischen Forschern), worunter eigentlich nichts anderes als das Blut des rechten Herzens zu verstehen ist, zeigt — wie L. Hill und Nabarro sowie Eppinger und seine Mitarbeiter dartun konnten — sinnfällige Unterschiede gegenüber jener des aus einzelnen peripheren Kreislaufabschnitten stammenden Venenblutes.

Wir fügen hier zur Illustration der Sauerstoffausnützung an verschiedenen Körpergebieten eine dem Haldaneschen Buche: „Respiration" entnommene Tabelle ein:

		Sauerstoffgehalt in Volum-%		Differenz
Ruhe:	Muskel	Arterie: 18,10	Vene: 5,12	— 12,98
	Gehirn	„ 16,81	„ 13,39	— 3,42
Tonische Arbeit:	Muskel	„ 17,05	„ 3,30	— 13,75
	Gehirn	„ 15,17	„ 10,22	— 4,95

Aus der Differenz der Gesamtausnützung des Sauerstoffs des arteriellen Blutes und der Ausnützung an der Peripherie lassen sich Schlüsse auf die **Blutverteilung** ziehen. Wenn z. B. der Sauerstoffgehalt des venösen Mischblutes erheblich größer ist als der Sauerstoffgehalt des an der Peripherie (an einer Extremität) entnommenen Venenblutes, so wird daraus die Folgerung abzuleiten sein, daß dem rechten Herzen von einem anderen peripheren Stromgebiete als dem, dessen Venenblut analysiert wurde, ein sauerstoffreicheres Blut zugeführt worden ist. Ist der Unterschied zwischen dem Sauerstoffgehalte des venösen Mischblutes und dem Venenblute eines peripheren Abschnittes sehr bedeutend, so ist die Annahme berechtigt, daß eben sehr viel Blut mit größerem Sauerstoffgehalt aus anderen Stromgebieten als dem analysierten in den rechten Vorhof gelangt sein muß. Analoge Schlüsse sind zulässig, wenn sich gegensätzlich das venöse Mischblut sauerstoffärmer zeigt als das einem peripheren Abschnitte entnommene Venenblut.

Einfluß des Stoffwechsels auf das Minutenvolumen.

Die innere Atmung. Der Sauerstoffbedarf der Gewebe wechselt je nach der von dem betreffenden Organ geleisteten Arbeit. Jedes Organ entnimmt dem Blute unter normalen Bedingungen das für seine Ernährung gerade notwendige Quantum Sauerstoff und liefert die Endprodukte des Gewebsstoffwechsels an das durchströmende Blut ab. Die Sauerstoffmenge, welche von dem Blute an die Gewebe abgegeben wird, hängt aber nicht nur von dem Sauerstoffbedürfnisse des betreffenden Gewebes ab, sondern auch von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Krogh sieht die Ausnützungskoeffizienten als verwertbare Masse für den Sauerstoffverlust des arteriellen Blutes bei der Durchströmung der Capillaren an; nach Untersuchungen von Lindhard und nach Beobachtungen von Boothby stimmen die Ausnützungskoeffizienten bei normalen Versuchspersonen im Zustande der Nüchternheit und Ruhe zumeist sehr gut überein; die von den genannten Untersuchern ermittelten Zahlen für die Ausnützungskoeffizienten kreislaufgesunder Individuen betragen ungefähr 0,25—0,32. Unsere eigenen Untersuchungen an einer beträchtlichen Reihe kreislaufgesunder Personen ergaben eine etwas höhere Durchschnittszahl für den Ausnützungskoeffizienten, als sie von den obenzitierten Untersuchern angegeben wurde, nämlich 0,36; der niedrigste in unseren Untersuchungen ermittelte Wert für den Ausnützungskoeffizienten betrug 0,23, der höchste 0,43.

Eine unserer Versuchsreihen fügen wir in tabellarischer Übersicht hier an, um die diesbezüglichen Verhältnisse zu illustrieren:

	O_2-Gehalt des arteriellen Blutes	O_2-Gehalt des venösen Blutes	O_2-Verbrauch per Minute	Sauerstoffkapazität	Ausnützungskoeffizient	Minutenvolumen
1. Fall	95 Vol.-%	60 Vol.-%	229,6 ccm	17,80 Vol.-%	0,350	3,682 l
2. „	96 „	57 „	244,3 „	17,80 „	0,390	3,620 „
3. „	97½ „	74 „	340,2 „	19,19 „	0,235	7,539 „
4. „	98 „	55 „	221,0 „	19,75 „	0,430	2,603 „
5. „	98 „	57 „	218,9 „	19,75 „	0,410	2,702 „
6. „	98 „	57 „	222,0 „	15,62 „	0,410	3,469 „
7. „	97½ „	71 „	253,6 „	17,80 „	0,275	5,373 „
8. „	96 „	72 „	293,8 „	18,00 „	0,260	6,785 „
9. „	97 „	57 „	193,0 „	16,15 „	0,400	3,033 „
10. „	98 „	55 „	232,0 „	16,15 „	0,430	3,343 „
11. „	97 „	58 „	206,0 „	17,24 „	0,390	3,065 „

Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse glauben wir sagen zu können, daß die „Ausnützungskoeffizienten innerhalb gewisser Grenzen physiologischerweise individuell verschiedene Werte" aufzuweisen vermögen. Außerdem ergibt sich aus unseren Bestimmungen der bemerkenswerte Umstand, daß der Wert für den Ausnützungskoeffizienten bei sehr großem Minutenvolumen relativ niedrig und umgekehrt bei kleinerem Minutenvolumen relativ hoch sein kann.

Wenn bei erheblichem Anstieg des Gesamtstoffwechsels der Ausnützungskoeffizient gleich dem in der Ruhe wäre, so müßte das Minutenvolumen in linearer Proportion zum Sauerstoffverbrauche ansteigen; bei der Arbeit müßte unter dieser Voraussetzung bei einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs auf z. B. das Achtfache des Ruhewertes — wie dies bei schwerer Muskelarbeit gar nicht selten vorkommt —, das vom Herzen per Minute aufgeworfene Blutquantum von z. B. 4 Liter auf 32 Liter ansteigen, eine Arbeit, welche das kräftigste Herz selbst bei maximalster Leistung nicht zu bewältigen imstande wäre. Untersuchungen von Verzar haben denn auch ergeben, daß bei Tetanus isolierter Muskel der Ausnützungskoeffizient in erheblichem Maße gesteigert ist; und Lindhard vermochte beim Menschen festzustellen, daß bei Muskelarbeitsleistung eine bedeutende Erhöhung des Ausnützungskoeffizienten eintritt; aus den Untersuchungen Lindhards geht hervor, daß das venöse Mischblut, welches während Einhaltung von Ruhe bis zu etwa 70% mit Sauerstoff gesättigt ist, bei schwerer Muskelarbeit nur eine 30—50%ige Sauerstoffsättigung aufweist. Berücksichtigt man, daß das venöse Mischblut natürlich nicht nur das aus den arbeitenden Organen stammende Venenblut enthält, in welchen nach unseren Ausführungen die Ausnützung bedeutend ist, sondern auch das aus anderen Organen stammende Blut (Gehirn, Splanchnicusgebiet), welches weniger sauerstoffarm ist, so liegt die Möglichkeit, ja sogar die Wahrscheinlichkeit vor, daß das aus den arbeitenden Körpergebieten (Muskulatur) kommende Venenblut noch erheblich weniger als 30% Sauerstoff enthalten kann.

Aus diesen Ausführungen geht somit hervor, daß trotz der während der Arbeit auftretenden größeren Strömungsgeschwindigkeit des Blutes durch die Capillaren doch weit mehr Sauerstoff von den roten Blutkörperchen an die arbeitenden Gewebe abgegeben wird und daß es auf diese Weise zu einer Vermehrung der Ausnützung kommt.

Damit das in großer Geschwindigkeit die Gefäße der arbeitenden Organe durcheilende Blut eine dem Bedarf entsprechend große Sauerstoffabgabe bewerkstelligen kann, ist das Eingreifen besonderer Regulationsmechanismen erforderlich; als derartige regulatorische Vorrichtungen kommen in Betracht: Veränderungen der Sauerstoffdissoziation zum Zwecke einer größeren Sauerstoffabgabemöglichkeit, ferner eine Vergrößerung der sauerstoffabgebenden Oberfläche durch Erweiterung des Gesamtquerschnitts der im Arbeitsgebiete gelegenen Capillaren (Bahnung des Blutstroms durch eine größere Anzahl von Capillaren, als sie im Ruhezustand benutzt werden).

Um einen tieferen Einblick in die Bedeutung der Sauerstoffdissoziation für die Sauerstoffabgabe des Blutes bei der Durchströmung der Capillaren zu gewinnen, müssen folgende Momente in Rücksicht gezogen werden:

Die Geschwindigkeit, mit welcher sich das Blut beim Durchströmen der Lunge mit dem aus der Einatmungsluft stammenden Sauerstoff sättigt, hängt

von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, der Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffs, dem Sauerstoffdrucke in den Lungenalveolen und von der Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoffe ab. Die Sauerstoffaufnahmefähigkeit des Hämoglobins ist — wie aus einer Reihe von Untersuchungen hervorgeht — von dem Verhalten der Elektrolyte in den Erythrocyten und insbesondere von der Wasserstoffzahl innerhalb der roten Blutkörperchen abhängig. Die eingehende Erörterung dieser wichtigen Fakten wird in einem eigenen Abschnitte über die „Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins" vorgenommen werden, hier sei nur kursorisch vermerkt, daß — wie Untersuchungen von Barcroft, Hill, Peters und von uns selbst ergeben haben — der Anstieg der Acidität des Blutes eine Verminderung des Sauerstoffbindungsvermögen desselben zur Folge hat.

Die Verkleinerung der Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff bedingt — wie leicht einzusehen ist — eine Beschleunigung des Zerfalls der Oxyhämoglobinmoleküle; das Blut wird somit bei gleicher Sauerstoffsättigung um so rascher den Sauerstoff an die Gewebe abzugeben imstande sein, je geringer das Sauerstoffbindungsvermögen des Blutes ist. Barcroft machte als erster die Feststellung, daß bereits eine geringgradige Muskelarbeit, welche doch nur einen unwesentlichen Anstieg der Acidität des Blutes hervorruft, einen deutlichen Einfluß auf das Sauerstoffbindungsvermögen des Blutes ausübt.

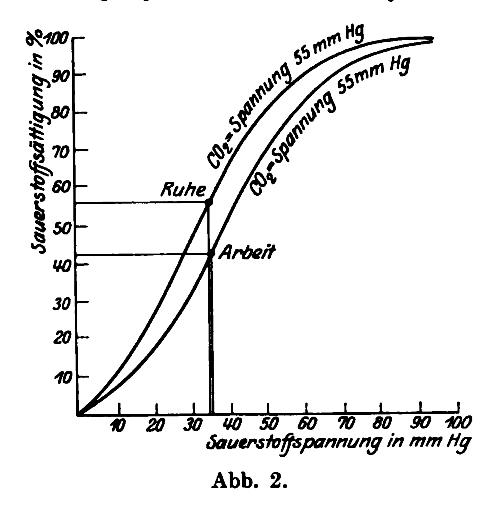


Abb. 2.

Wir haben an einer größeren Zahl von Versuchspersonen diese Beobachtung Barcrofts bezüglich des Einflusses der Arbeitsleistung (Muskelarbeit) auf das Sauerstoffbindungsvermögen des Blutes bestätigen können und fügen eine Kurve an, welche diese Verhältnisse veranschaulichen soll (Abb. 2).

Ist auch die Sauerstoffdissoziation, wie aus den Spannungskurven ersichtlich wird, bei Muskelarbeit derart verändert, daß eine erhöhte Sauerstoffabgabe an die Gewebe erfolgen kann, so ist in Rücksicht auf die während der Arbeitsleistung eintretende erhebliche Steigerung der Blutströmungsgeschwindigkeit und die dadurch bedingte sehr verkürzte Dauer des Kontaktes zwischen roten Blutkörperchen und Gewebe doch kaum anzunehmen, daß die Veränderung der Sauerstoffdissoziation die alleinige Ursache für die erhöhte Ausnützung des Oxyhämoglobins bei der Muskelarbeit abgibt; wenn auch nicht außer acht gelassen wird, daß die dargestellten Spannungskurven des Oxyhämoglobins das Verhalten der Sauerstoffdissoziation im Blute selbst angeben und daß sich im arbeitenden Muskel unzweifelhaft eine bei weitem größere Steigerung der Acidität (einerseits durch Bildung von Milchsäure im Muskel und andererseits infolge einer erhöhten Kohlensäureproduktion des arbeitenden Muskels) geltend macht,

wodurch bereits während relativ geringer Muskelarbeit — wie dies bei den Versuchen Barcrofts der Fall ist — bei der Durchströmung der Capillaren eine Erhöhung der Dissoziationsgeschwindigkeit des Oxyhämoglobins auf etwa das Doppelte, also eine erheblich vermehrte Ausnützung erreicht werden kann, so ist dieses Moment allein für das Zustandekommen der postulierten Ausnützungserhöhung bei Arbeit doch nicht ausreichend, trotzdem ja bei schwerer Arbeit noch bedeutendere Änderungen der Sauerstoffdissoziation Platz greifen als bei leichter Muskelarbeit. Da die Milchsäurebildung und die Kohlensäureproduktion im Muskel der Intensität der Arbeit desselben parallel gehen, kann die solcherart bedingte Steigerung der Acidität gewiß einen erheblichen Anstieg der Dissoziationsgeschwindigkeit des Oxyhämoglobins hervorrufen, was eine Ausnützungserhöhung bei der Capillardurchströmung zur Folge hat. Auch eine Reihe anderer Einflüsse macht sich noch bezüglich der Dissoziation des Oxyhämoglobins geltend; so findet z. B. während der Muskelarbeit infolge der bedeutenderen Wärmeproduktion eine meßbare Erhöhung der Temperatur in der arbeitenden Muskulatur statt, und — wie aus Untersuchungen Barcrofts hervorgeht (s. Abb. 3, welche einer Arbeit dieses Autors entnommen ist) — haben selbst geringgradige Änderungen der Temperatur einen nennenswerten Einfluß auf die Dissoziation des Oxyhämoglobins; Temperaturerhöhungen aber bewirken eine Verminderung des Sauerstoffbindungsvermögens des Blutes und können somit zu einer Steigerung der Ausnützung führen.

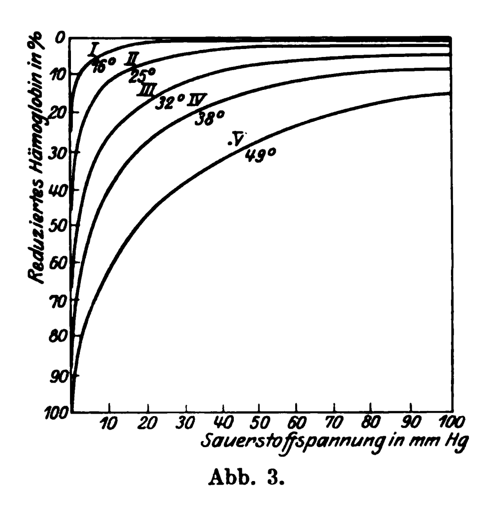


Abb. 3.

Von mancher Seite wird auch die Anschauung vertreten, daß bei der Muskelarbeit eine Bildung von Katalasen statthat, welche eine Beschleunigung des Oxyhämoglobinzerfalls bewirken sollen, wodurch eine Erhöhung der Ausnützung zustande käme. Ein stichhaltiger Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme ist bislang nicht erbracht worden. Eigene Untersuchungen haben vielmehr ergeben, daß eine Änderung des Katalasengehalts des arteriellen Blutes selbst bei schwerer Muskelarbeit nicht nachweisbar ist.

Mag die tatsächlich infolge der bei Muskelarbeit vor sich gehenden Änderung der Oxyhämoglobindissoziation bewirkte Begünstigung der Sauerstoffabgabe auch noch so groß sein, so müßte in Anbetracht der bei Muskelarbeit einsetzenden gewaltigen Beschleunigung des Blutstroms in den Capillaren und in Anbetracht des demzufolge ungemein kurzdauernden Kontaktes zwischen den vorbeieilenden Erythrocyten und dem Gewebe die Ausnützung doch auf ein Minimum heruntergehen, wenn nicht außer der Dissoziationsänderung ein anderer Faktor hier helfend eingreifen würde; als derartiges Hilfsmoment kommt die Vergrößerung der sauerstoffabgebenden Oberfläche in Betracht; nun haben aber die einzelnen doch recht engen Capillaren eigentlich nur eine geringe Möglichkeit, ihren Querschnitt umfangreicher zu variieren, so daß das Zustandekommen

einer Vergrößerung der sauerstoffabgebenden Oberfläche auf Grund von Capillarerweiterungen kaum erklärlich wäre; Untersuchungen von Krogh, welche das größte Interesse beanspruchen, brachten den Schlüssel für diesen geheimnisvollen Vorgang, indem der Nachweis erbracht wurde, daß die sauerstoffabgebende Oberfläche bei Muskelarbeit nicht so sehr durch eine Erweiterung der Capillaren als vielmehr dadurch vergrößert wird, daß eine größere Zahl der dem Kreislauf zur Verfügung stehenden Capillaren während der Organaktion vom Blute durchströmt wird als während der Ruhe. Die derart bedingte Vergrößerung des gesamten Capillarquerschnitts bedeutet natürlich eine Zunahme der sauerstoffabgebenden Oberfläche und bietet außerdem den Vorteil, daß die Blutströmung dadurch hier verlangsamt wird, was wiederum eine Verlängerung der Kontaktdauer zwischen Erythrocyten und Gewebe zur Folge hat.

In analoger Weise wie bei der Muskelarbeit erfolgt auch bei anderen Stoffwechselvorgängen des Organismus unter normalen Verhältnissen eine zweckentsprechende Anpassung der Durchblutung der Gewebe. Der Sauerstoffhunger und die Kohlensäureansammlung scheinen vor allem die für die Durchblutungsänderung ausschlaggebenden Reize zu sein. So konnte z. B. Haldane und Dautrebande feststellen, daß bei Erhöhung des Sauerstoffdrucks mittels Einatmung reinen Sauerstoffs bei höherem Atmosphärendrucke eine Verlangsamung der Zirkulation erfolgte; bei Atmung unter niedrigerem Sauerstoffdrucke stellte sich eine Beschleunigung der Zirkulation ein. Henderson beobachtete auf eine Beschleunigung der Atmung hin, durch welche es zu einer Alkalose kommt, eine Verlangsamung der Zirkulation, während bei Atmung besonders kohlensäurereicher Luft eine erhebliche Kreislaufbeschleunigung auftrat.

Haldane vertritt in seinem Werke „Respiration“ die Anschauung, daß das Eintreten des Sauerstoffhungers oder einer Anreicherung von Kohlensäure im Gewebe auf reflektorischen Nervenwegen durch direkte Reizwirkung von seiten des Gewebes eine dem Organstoffwechsel entsprechende Durchblutung veranlaßt. Auch die Atmung scheint nach der Vorstellung Haldanes zu einem guten Teile durch eine Reizwirkung der Stoffwechselprodukte in den Geweben reguliert zu werden; danach käme der direkten Reizung des Atemzentrums auf dem Wege des arteriellen Blutes keine allein ausschlaggebende Bedeutung zu.

Es dürfte wohl kein Zweifel darüber obwalten, daß dem Gewebe als solchem ein Einfluß auf den Antransport einer bedarfsweise mehr oder minder großen Blutmenge zugeschrieben werden muß; ob, in welcher Weise und in welchem Ausmaße aber dabei auch andere Faktoren ihren Einfluß geltend machen, gehört zu den bisher keiner Lösung zugeführten Fragen.

Sicherlich ist ein inniges Zusammenspiel der Respirations- und Zirkulationsaktion für eine zweckentsprechende Ernährung und Gewährleistung der Funktion der Gewebe unerläßlich; einige Untersucher — wie z. B. Bainbridge — denken sogar an ein koordiniert funktionierendes, im Hirn lokalisiertes Zentrum, welchem es obliegt, Zirkulation und Respiration je nach dem Ernährungsbedarf der Gewebe in entsprechender Weise in ihrer Aktion aufeinander abzustimmen.

Einfluß der Blutbeschaffenheit und der Blutmenge auf das Minutenvolumen.

Die für das Gewebe in Betracht kommende Ausnützung des einzelnen Erythrocyten (Sauerstoffabgabe) ist um so günstiger, je öfter ein und dasselbe rote Blutkörperchen in der Zeiteinheit mit dem Gewebe in Kontakt kommt, d. h. also: je schneller das Blut zirkuliert, je kürzer die Kreisumlaufszeit oder je größer das Minutenvolumen ist. Diesem Moment kommt bei schweren Anämien und bei „Verdünnungen" des Blutes eine große Bedeutung zu, da z. B. in Fällen von perniziöser Anämie das infolge der geringen Zahl der vorhandenen Erythrocyten bestehende Minus an sauerstoffabgebender Materie zum Teil wenigstens durch eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit ausgeglichen werden kann. Durch eine ganze Reihe von Untersuchungen ist für die Tatsächlichkeit einer solchen kompensatorischen Erscheinung der Nachweis erbracht worden.

Der Einfluß, welchen die Größe der Gesamtblutmenge des Einzelindividuums auf das Minutenvolumen auszuüben vermag, wurde von C. Tigerstedt in einer größeren Versuchsreihe studiert; er fand, daß nach Infusion einer Ringerlösung das Minutenvolumen einen deutlichen Anstieg zeigte, und bezog diese Steigerung des Minutenvolumens auf die hier statthabende Vergrößerung des dem Herzen angebotenen Blutquantums; der Blutdruck erwies sich nach der Infusion der Ringerlösung im allgemeinen nicht wesentlich verändert, nur in einigen Fällen machte sich eine geringe Blutdrucksenkung geltend. Infusion von defibriniertem Blut bewirkte zunächst ein recht erhebliches Ansteigen des Minutenvolumens bei gleichzeitig einsetzender merklicher Blutdruckerhöhung, darauf folgend aber eine ganz wesentliche Verringerung des Minutenvolumens; dieses Verhalten will C. Tigerstedt folgendermaßen erklären: Durch die Einverleibung des defibrinierten Blutes wird infolge der großen Viscosität desselben der Gesamtwiderstand in bedeutendem Maße erhöht, so daß es zu einer Blutdrucksteigerung kommen muß; gleichzeitig wird die Gesamtblutmenge infolge des einverleibten Blutes vergrößert, so daß auch das Minutenvolumen ansteigt; die sich dann einstellende Verringerung des Minutenvolumens ist als eine Ermüdungserscheinung von seiten des Herzens aufzufassen.

Einfluß der Nahrungsaufnahme auf das Minutenvolumen.

Von einigen Untersuchern wurde das Minutenvolumen nicht im Nüchternzustande des Versuchsindividuums bestimmt, sondern verschiedentlich lange Zeit nach erfolgter Nahrungsaufnahme; für die Versuchsergebnisse ist dieses Moment nicht gleichgültig, wie wir zu beobachten Gelegenheit hatten. Es schien uns von Interesse, genaueren Einblick zu gewinnen, in welcher Weise das Stromvolumen durch die Zufuhr verschiedenartiger Nahrungsstoffe beeinflußt wird.

Die nachstehende Tabelle verzeichnet unsere Untersuchungsresultate, welche sich nach Zufuhr einer reinen Kohlenhydratnahrung ergaben:

	O_2-Gehalt des venösen Blutes	O_2-Gehalt des arteriellen Blutes	O_2-Verbrauch per Minute	O_2-Kapazität	Ausnützungskoeffizient	Minutenvolumen
Fall I.						
14 Stunden nach der letzten Mahlzeit . .	57 Vol.-%	97 Vol.-%	193,5	16,15	0,40	3,033 l
12 Stunden nach der letzten Mahlzeit . .	55 „	98 „	232,0	16,50	0,43	3,343 „
1 Stunde nach dem Mittagsmahl (kein Fleisch)	66 „	98 „	291,7	16,50	0,32	5,624 „
1/2 Stunde nach der Jause (Kohlenhydrate) . .	69 „	98 „	279,8	16,50	0,29	5,961 „
Fall II.						
16 Stunden nach der letzten Mahlzeit . .	63 „	98 „	257,0	16,50	0,35	4,614 „
1 1/2 Stunden nach dem Mittagsmahl (kein Fleisch)	68 1/2 „	98 „	267,0	16,50	0,395	5,239 „
5 Stunden nach dem Mittagsmahl. . . .	68 „	98 „	254,0	16,50	0,300	5,248 „

Nachstehende Tabelle gibt unsere Untersuchungsresultate nach Zufuhr einer sehr eiweißreichen Kost wieder:

	O_2-Gehalt des venösen Blutes	O_2-Gehalt des arteriellen Blutes	O_2-Verbrauch per Minute	O_2-Kapazität	Ausnützungskoeffizient	Minutenvolumen
Fall I.						
16 Stunden nach der letzten Mahlzeit . .	72 Vol.-%	96 Vol.-%	293,8	17,28	0,24	6,785 l
1 1/2 Stunden nach dem Mittagsmahl (200 g Fleisch)	70 „	95 „	432,0	17,28	0,25	9,600 „
Fall II.						
16 Stunden nach der letzten Mahlzeit . .	71 „	97 1/2 „	253,0	17,80	0,265	5,373 „
1 1/2 Stunden nach dem Mittagsmahl (200 g Fleich)	78 „	97 „	335,2	17,80	0,190	9,917 „

Daß unter normalen Bedingungen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs nach Nahrungsaufnahme (insbesondere nach größerer Eiweißzufuhr) erfolgt, gehört bereits zu dem festen Bestande unserer Kenntnis; aus unseren Tabellen ist es aber auch deutlich ersichtlich, daß auch ein ganz erhebliches Ansteigen des Minutenvolumens nach Nahrungsaufnahme statthat, und zwar ist die Erhöhung nach Kohlenhydratkost bei weitem nicht so bedeutend wie nach eiweißreicher Nahrung. Die Ausnützungskoeffizienten sind im allgemeinen nach der Nahrungsaufnahme etwas erniedrigt.

Aus einigen Einzelversuchen konnten wir auch ersehen, daß der Konsum von Alkohol — ebenso wie er eine Steigerung des Grundumsatzes bewirkt — auch eine Erhöhung des Minutenvolumens hervorruft.

Es erweist sich also als zweckmäßig, Untersuchungen des Minutenvolumens im Nüchternzustand der Versuchsperson vorzunehmen, da sonst die Resultate Wertverschiebungen aufweisen können, welche die Deutung der Resultate zu erschweren vermögen.

Einfluß thermischer Einwirkungen auf das Minutenvolumen.

Als erster hat Jul. Rob. Meyer die Beobachtung festgelegt, daß Temperaturerhöhungen eine sichtliche Wirkung auf den Kreislauf des Blutes ausüben; bei einem Aufenthalte in den Tropen fiel es ihm auf, daß das venöse Blut eine ausgesprochen hellrote Farbe zeigte, welche der des arteriellen Blutes beinahe glich. Seitdem beschäftigen sich zahlreiche Untersucher mit der Frage, in welcher Weise thermische Einwirkungen die Strömungsverhältnisse des Blutes beeinflussen. So fand z. B. Bier, daß nach Einwirkung einer $^1/_2$stündigen Heißluftapplikation auf die Hinterextremität eines Versuchstiers das aus der freigelegten Femoralvene ausströmende Blut hellrot gefärbt war und in pulsatorischen Stößen herausbefördert wurde; interessanterweise wies auch das Venenblut der anderen Hinterextremität des Versuchstiers, welche nicht unter Heißluftbehandlung stand, eine hellrote Farbe auf, ohne daß aber hier eine pulsatorische Entleerung des Blutes stattfand. Ebenso vermochten auch Quincke sowie Eppinger u. a. festzustellen, daß Wärmeapplikationen, welche über dem sog. Indifferenzpunkt gelegen sind, eine starke Beschleunigung der Blutströmung in der Peripherie hervorrufen. Eppinger und seine Mitarbeiter unterzogen die Beobachtung, daß bei manchen Personen schon durch Eintauchen eines Armes in heißes Wasser ein Hellrotwerden des Venenblutes und ein unter höherem Drucke erfolgendes Ausströmen des Venenblutes (Venenpunktion) bewirkt werden kann, einer genaueren Betrachtung und kommen zu der Annahme, daß „das arterielle Blut z. B. beim Eintauchen eines Armes in heißes Wasser gleichsam die Capillaren durchschlägt“. Eppinger suchte die bereits von Quincke ins Auge gefaßte Möglichkeit „penetrierender Venenpulse“ (das sind von der betreffenden Arterie aus durchschlagende Pulsationen) mittels einer sinnreichen Versuchsanordnung durch Registrierung mit dem Saitengalvanometer zu erhärten. In weiterem Verfolg der bei Einwirkung hoher Temperaturen in der Kreislaufperipherie auftretenden Erscheinungen ventiliert Eppinger auch die Frage des Mechanismus beim Zustandekommen der Arterialisierung des Venenblutes und der penetrierenden Venenpulse; es wären hier zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: das Einsetzen einer Erweiterung der Capillaren oder aber ein Inaktiontreten „derivatorischer Gefäße“. Diese mit Umgehung der Capillaren eine direkte Kommunikation zwischen arteriellem und venösem Gefäßgebiete herstellenden Gefäße wurden von Hoyer gefunden und haben nach Eppinger als „Kurzschlußgefäße“ vielleicht eine weit größere Bedeutung, als ihnen bisher beigemessen wurde.

Ernst Freund und A. Simó fanden bei lokalen Wärmeapplikationen am Menschen nicht nur im Gebiete der Wärmeeinwirkung selbst das venöse Blut sauerstoffreicher als de norma, sondern auch in den übrigen Körperstellen, wenngleich nicht in so ausgesprochener Weise; durch ganz kurzdauernde Kältereize wird der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes bei normalen Sauerstoffwerten

herabgesetzt, protrahierte Kälteapplikationen bewirken eine Vermehrung der Kohlensäure; ähnliche Verhältnisse zeigen sich bei Einwirkung mehr allgemeiner Wärme- bzw. Kältemaßnahmen (Vollbäder, Heißluft usw.) mit Ausnahme der künstlichen Kohlensäurebäder, in welchen auch bei Temperaturen unterhalb des Indifferenzpunktes die Kohlensäure des Venenblutes eine absinkende Tendenz bekundet.

Der Einfluß thermischer Einwirkungen auf die Gesamtzirkulation wurde von einer Reihe Untersucher (Bornstein, Schapals, Otfried Müller, Lindhard, C. Tigerstedt u. a.) geprüft, doch sind die mitgeteilten Resultate nicht übereinstimmend. Bei indifferenten Bädern wurden im allgemeinen dem Ruhewerte gleiche Minutenvolumswerte beobachtet; eine bedeutende Erhöhung der Badetemperatur, gleicherweise auch eine starke Herabsetzung derselben sollen zu einem Ansteigen des Minutenvolumens führen; es darf aber nicht unberücksichtigt gelassen werden, daß in allen derartigen Versuchen Abweichungen des Stoffwechsels vom Ruhestoffwechsel statthaben; bei großer Wärme vermag das Auftreten einer immerhin einflußnehmenden Muskelunruhe und die sich einstellende Wärmedyspnoe, bei großer Kälte aber eintretendes Muskelzittern an und für sich schon eine Erhöhung des Minutenvolumens hervorzurufen, so daß die Annahme eines durch den Temperaturfaktor bedingten Hautreizes als Ursache für die Erhöhung des Minutenvolumens zumindest nicht eindeutig ist. C. Tigerstedt konnte am kurarisierten Tiere, bei welchem natürlich das Moment etwaiger Muskelunruhe oder Muskelzitterns in Wegfall kommt, beobachten, daß die Temperatur — ob warm, indifferent oder kalt — an dem Minutenvolumen eigentlich gar nichts ändert, und meint, daß es der hydrostatische Druck des Bades sei, welcher durch Herbeiführung einer Kompression der Hautvenen und solcherweise bedingter Verkleinerung des Venenquerschnitts eine beschleunigte Herzfüllung und in weiterer Folge davon eine Steigerung des Minutenvolumens bewirke.

Zu erwähnen sind auch die Beobachtungen Lindhards, welcher bei Versuchen mit „künstlicher Höhensonne“ selbst bei derartig hochgradigen Wärmeeinwirkungen, daß die Haut sich schälte, keine Änderung des Minutenvolumens feststellen konnte.

Ein abschließendes Urteil über die tatsächlich bestehenden Beziehungen zwischen thermischen Einflüssen und Minutenvolumen, mit deren Untersuchung wir uns zur Zeit befassen, kann auf Grund der bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht gefällt werden.

Die Arterien, Venen und Capillaren in ihrer Beziehung zum Minutenvolumen.

Arterien. — Gelegentlich früherer Ausführungen hoben wir bereits betont hervor, daß in Anbetracht des an sich relativ geringen Gesamtquerschnitts des arteriellen Gefäßsystems sich auf einzelne Organgebiete beschränkende Änderungen der Gefäßweite der Arterien keinen bedeutenden Einfluß auf die Blutzufuhr zum Herzen nehmen und somit auch keine wesentlichen Änderungen des Minutenvolumens herbeiführen; die Bedeutung der vor sich gehenden Weitenänderungen in Teilgebieten der arteriellen Strombahn liegt hauptsächlich darin, daß die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und

das Stromvolumen dadurch lokal in den betreffenden Körperregionen variiert werden kann; örtlich begrenzte Weitenänderungen der Arterien führen also mehr zu einer Änderung der Blutverteilung als zu einer allgemeinen Änderung des Minutenvolumens. Ist die durch lokalisierte Weitenänderungen der Arterien hervorgerufene Beeinflussung des Minutenvolumens als recht gering zu betrachten, so kommt solchen Vorgängen dagegen eine große Bedeutung für das Verhalten des arteriellen Blutdrucks zu, selbst wenn nur wenig umfangreiche arterielle Gefäßgebiete von einer Änderung der Gefäßweite betroffen sind.

Lokalisiert im arteriellen Stromgebiete auftretende Erweiterungen der Gefäße sind als eminent ökonomische, das Herz schonende Maßnahmen anzusehen, weil solcherweise nur an jener Stelle, welche momentan einer ausgiebigeren Blutanreicherung bedarf, ein gesteigerter Blutzufluß erreicht wird; müßte zwecks Herbeiführung einer stärkeren Blutdurchströmung regionärer Gebiete eine allgemeine Erhöhung des Stromvolumens in die Wege geleitet werden, so würde dies einen bei weitem größeren Arbeitsaufwand des Herzens erfordern.

Die Verengerung nur mäßig großer Abschnitte der arteriellen Strombahn bewirkt ohne wesentliche Änderung des Minutenvolumens einen bedeutenden Anstieg des Blutdrucks. Da bei konstantem Stromvolumen die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes dem Blutdrucke direkt proportional ist, kommt es hier infolge der Blutdrucksteigerung zu einer nennenswerten Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit. Das kann unter Umständen von ganz wesentlicher Bedeutung für den Organismus sein, da — wie wir wissen — die ausreichende Ernährung der Gewebe manchmal geradezu durch eine Steigerung des Blutdrucks gewährleistet wird.

Treten Erweiterungen umfangreicher Teile der arteriellen Strombahn auf, so wird sich ein Einfluß auf das Minutenvolumen geltend machen, gleichzeitig stellt sich auch eine Blutdrucksteigerung ein.

Durch Verengerung großer Abschnitte des arteriellen Gefäßsystems (Splanchnicusgebiet z. B.) steht der übrigen Strombahn ein größeres Blutquantum zur Durchströmung arbeitender Organe zu Gebote (Muskelarbeit z. B.); es kommt zu einer Vergrößerung des Minutenvolumens und zu einer Blutdrucksteigerung.

Aus diesen resümierenden Betrachtungen ist zu ersehen, daß eine den Erfordernissen gerecht werdende Ernährung des Gewebes sowohl durch eine zweckentsprechende Anpassung der Strömung des Blutes an Ort und Stelle, als auch durch eine den Bedürfnissen angepaßte Änderung des arteriellen Blutdrucks in die Wege geleitet werden kann.

Venen. — Nach den Untersuchungen von R. W. Heß, von Mautner und E. P. Pick u. a. kommt den Änderungen der Gefäßweite der venösen Strombahn eine besondere Bedeutung für das Minutenvolumen zu. Tritt eine selbständige Erweiterung innerhalb des an sich querschnittsgroßen Venengebiets ein oder kommt es im Sinne von Mautner und E. P. Pick zu einer „Rückstauung" des Blutes in den großen Strombetten des Venensystems, so wird dem rechten Herzen weniger Blut angeboten; demzufolge wird in weiterer Konsequenz auch dem linken Herzen eine geringere Blutmenge zur Verfügung

gestellt, die diastolische Füllung wird geringer und das Minutenvolumen demzufolge kleiner. Die Venen spielen infolge dieser Wirkungsmöglichkeit die gewichtige Rolle eines „Schutzorgans" zur Verhütung einer eventuellen Überlastung des Herzens. Die Bedeutung der Venen in dieser Beziehung wird durch Tierversuche Stolnikoffs illustriert, aus welchen hervorgeht, daß nach Anlegung einer Eckschen Fistel und darauffolgender Exstirpation der Leber eine außerordentlich intensive Dilatation des rechten Herzens erfolgt; diese Erscheinung wurde von Stolnikoff dahin erklärt, daß dem rechten Herzen bei Ausschaltung des Pfortadersystems in der Zeiteinheit eine unverhältnismäßig große Blutmenge angeboten wird, wodurch eine Überlastung des Herzens und schließlich eine ausgiebige Dilatation desselben hervorgerufen wird.

Ist auch noch nicht mit apodiktischer Sicherheit ermittelt, ob die Venen selbständig und gewissermaßen aktiv ihre Querschnittsgröße variieren können, so sprechen doch gewichtige Beobachtungen dafür; so vermochte R. W. Heß das Vorkommen von Schwankungen im Tonus der Venen, insbesondere der kleineren Venen, festzustellen, und Donegan konnte das Vorhandensein eigener Vasomotoren für die Venen (Venomotoren) behaupten.

Capillaren. — Der Füllungszustand der Capillaren hängt sicherlich — wenn auch nicht ausschließlich — von der Größe des Blutzuflusses aus der arteriellen Strombahn sowie von den Bedingungen des Abflusses in das Venensystem ab; Steigerungen des arteriellen Zuflusses werden bei unverändertem Venendrucke eine stärkere Füllung der Capillaren zur Folge haben, und umgekehrt wird eine Verringerung des arteriellen Zustroms bei gleich bleibendem Venendrucke zu einer geringeren Füllung der Capillaren führen; in gleichem Sinne wird sich bei einer Verengerung der Venen unter der Voraussetzung konstanten arteriellen Zustroms eine stärkere Füllung der Capillaren und bei einer Erweiterung der Venen während unveränderten Zuflusses von der arteriellen Seite her eine Verminderung der Capillarfüllung einstellen.

Die Strömungsverhältnisse im Capillarsystem werden jedoch nicht allein durch die hämodynamischen Verhältnisse im Bereiche der arteriellen und der venösen Strombahn bestimmt, sondern es kommt den Capillaren — wie insbesondere die Untersuchungen Kroghs zeigten — eine recht weitgehende Unabhängigkeit vom Gesamtkreislaufe zu. Bei der Muskelarbeit ist der Gesamtquerschnitt der Capillaren im Arbeitsgebiete größer als bei Ruhe, wie eindeutige Versuche Kroghs an Froschzungen erwiesen, und diesem Umstande ist es vor allem zu danken, daß eine ausreichende Menge Sauerstoff an die arbeitenden Gewebe abgegeben werden kann. Krogh vermochte auch nachzuweisen, daß zu den Capillaren Nervenfasern ziehen, deren Reizung eine Änderung der Capillarweite bewirkt.

Aus der Beobachtung Ebeckes, daß bei Abbinden eines peripheren Körperabschnitts in dem abgebundenen Gebiete nach wie vor Dermographismus hervorgerufen werden kann, läßt sich der Schluß ziehen, daß die Weite der Capillaren nicht nur von chemischen Stoffwechselreizen, sondern auch von anderen Momenten (mechanische Reize) abhängig sein muß.

Für die Aufrechterhaltung des normalen Capillartonus kommt nach den Untersuchungen von Dale sowie von Krogh dem Pituitrin und dem Histamin eine wesentliche Bedeutung zu.

Die Erörterung der zu einem guten Teile noch in Fluß befindlichen Fragen über die Rolle, welche die Capillaren in der Hämodynamik spielen, würde derzeit noch allzusehr in Problematisches greifen, da bisher keine Angaben über den Einfluß des Verhaltens der Capillaren auf das Stromvolumen bestehen, welche ein klares Licht auf diese Beziehungen werfen würden.

So interessant die mikroskopischen Beobachtungen Otfried Müllers und O. Weiß' bezüglich des Capillarzustands in morphologischer Beziehung auch sind, so eignen sich die capillarmikroskopischen Untersuchungen doch kaum zur Beurteilung des Gesamtkreislaufs, da aus dem Zustande der Capillaren, deren weitgehende Autonomie als sichergestellt angesehen werden darf, kein bindender Schluß auf das Verhalten des Gesamtkreislaufs gezogen werden kann.

Die Methoden zur Bestimmung des Minutenvolumens beim Menschen.

Die Blutmenge, welche in der Zeiteinheit das Herz verläßt, bzw. die Peripherie durchströmt, kann nur beim Tiere direkt gemessen werden (Stromuhr nach R. Tigerstedt), beim Menschen ist man darauf angewiesen, gewisse der genauen Bestimmung zugängliche Faktoren, welche zur Strommenge des Blutes erfahrungsgemäß in gesetzmäßigen Beziehungen stehen, zur Errechnung der vom Herzen per Minute ausgetriebenen Blutmenge heranzuziehen.

Die von Fick unternommenen Versuche, mittels plethysmographischer Registrierungen des Armvolumens Vergleichswerte für die Strömungsgeschwindigkeit in dem solcher Beobachtung zugänglichen Gefäßgebiete zu erhalten, beruhen darauf, daß das Armvolumen bei jeder Systole entsprechend der stärkeren Füllung der Venen größer wird, wogegen zur Zeit der Diastole entsprechend dem verminderten Füllungszustande der Venen eine Verringerung des Armvolumens eintritt; aus der Höhe bzw. Steilheit der solchermaßen erhaltenen Kurven können nach Fick relative Werte für die Strömungsgeschwindigkeit in peripheren Gefäßgebieten gewonnen werden; da das Stromvolumen außer von den peripheren Widerständen von der Strömungsgeschwindigkeit abhängig ist, so ließe sich aus den plethysmographischen Kurven auf das Stromvolumen peripherer Stromgebiete rückschließen. In analoger Weise wie die plethysmographischen Kurven können auch die von Kries eingeführten plethysmographischen Tachogramme Aufschluß über die in gewissen peripheren Stromgebieten herrschende Strömungsgeschwindigkeit bringen. Da jedes Plethysmogramm aber eigentlich nur die Differenz zwischen dem arteriellen Zustrom und dem venösen Abfluß illustriert, suchte A. Müller-Deham zwecks Ermittlung des „Schlagvolumens" die Größe des arteriellen Zuflusses dadurch zu bestimmen, daß er den venösen Abfluß mittels Stauung für kurze Zeit verhinderte; das dieser Methode zugrundeliegende Prinzip ist folgendes: das Produkt aus arteriellem Zufluß (v) $\times$ Widerstand (w) ist für jedes Körperkilo konstant, wenngleich die Werte für „v" und „w" jeweils erheblich verschieden sein können; die „mittlere Durchblutung" eines Kilogramms ist bei einem Menschen von 60 Kilo Körpergewicht der 60. Teil derjenigen Blutmenge, welche das Herz auswirft, also der 60. Teil des Schlagvolumens (V), $V_n = \frac{V}{60}$; ebenso ist der „mittlere Widerstand" eines Kilogramms der 60. Teil des Gesamtwiderstandes, welcher dem mittleren Blutdruck gleich ist, also $w_n = \frac{D}{60}$; demnach kann man für $v_1 . w_1$ die Formel $\frac{V \cdot D}{60 \cdot 60}$ setzen oder allgemein, wenn „p" das Körpergewicht bedeutet, die Gleichung $\frac{V \cdot D}{p^2}$. Wenn man v_1 und w_1 bestimmen kann, so läßt sich auch

das Schlagvolumen angeben. Durch Anwendung der Kirchhoffschen Gleichung auf die Zirkulation gelangt man zur Formel $V = \frac{v_1 \cdot w_1 \cdot p^2}{D}$. Die Bestimmung ist folgendermaßen zu bewerkstelligen: „durch vorangehenden Abschluß der Zirkulation werden am Unterarm hydrostatische Verhältnisse geschaffen; unter diesen Umständen wird der Druck im abgesperrten Gebiete ein Maß des Widerstandes (w_1), gegen diesen Widerstand erfolgt nun das Einströmen des Blutes, wenn die Zirkulation plötzlich wiederhergestellt wird; eine zweite, als Venenwiderstand vorgeschaltete Manschette hemmt das Einströmen des Blutes nicht, verhindert aber das Rückströmen des Blutes aus den Venen für eine gewisse Zeit; in dieser kurzen Zeit schreibt die Volumskurve den arteriellen Zufluß, die Höhe der ersten Volumpulse entspricht v_1. Wenn nun Körpergewicht und mittlerer Blutdruck bekannt sind, so sind die für die Berechnung von V (Schlagvolumen) und V · D (Herzarbeit) nötigen Daten der Gleichung gegeben.

Da — wie wir bereits des öfteren hervorzuheben Gelegenheit nahmen — das Stromvolumen in verschiedenen Körpergebieten zu derselben Zeit ungleichartig sein kann, ist es nicht angängig, aus der Bestimmung der Stromgeschwindigkeit, welche gerade in einem einzelnen Körpergebiete besteht, auf das Gesamtstromvolumen bzw. auf das Minutenvolumen zu schließen.

Otfried Müllers Versuche, durch Registrierung der Volumschwankungen an der Arteria subclavia Vergleichswerte für das Herzschlagvolumen zu erhalten (tachographische Registrierung mittels Anlegen einer Pelotte in der Fossa subclavia), wurden durch Kries mit folgender Begründung abgetan: „Die Tachogramme O. Müllers stehen in einer gewissen Beziehung zu den Druckschwankungen der benutzten Arterie und können als differenzierte Druckkurven angesehen werden; um aus ihnen einen Schluß auf das Schlagvolumen zu ziehen, müßte man von den registrierten Kurven erstens auf die Druckwerte selbst, dann von diesen auf die Strömungen und schließlich von den letzteren auf die Schlagvolumina schließen; von diesen Schlüssen wäre bereits der erste sehr unsicher, da er eine Integrierung des gefundenen Tachogramms erfordert, der zweite und der dritte Schluß wäre noch bedeutenderen Irrtümern unterworfen."

Bereits im Jahre 1829 inaugurierte Eduard Hering den Gedanken, durch Infusion körperfremder Flüssigkeiten in das Blut (Ferrocyankalium) die Kreisumlaufzeit des Blutes zu bestimmen; diese Methode besteht der Hauptsache nach darin, eine im Blute leicht nachweisbare Flüssigkeit zu injizieren und in bestimmten Zeitabschnitten nach erfolgter Injektion die betreffende Substanz in dem an anderen Stellen des Körpers entnommenen Blute nachzuweisen. Von Stewart wurde dieses Prinzip auch zur Bestimmung der vom Herzen in der Zeiteinheit ausgeworfenen Blutmenge heranzuziehen versucht; er injizierte ein bestimmtes Quantum einer $1^1/_2$—$2^1/_2$%igen Kochsalzlösung ins Blut und stellte durch Prüfung der Änderungen im Leitungswiderstande des Blutes fest, wann die injizierte Kochsalzlösung nun das zu untersuchende Blutgefäß passiert. Aus dem Grade der in einer bestimmten Zeit eintretenden Verdünnung der Injektionsflüssigkeit läßt sich das Minutenvolumen errechnen. Voraussetzung für die praktische Verwertbarkeit dieser Methode ist, daß eine gleichmäßige Durchmischung zwischen Injektionsflüssigkeit und Blut statthabe; da dies aber problematisch erscheint, kann auch diese Methode nicht als zuverlässig angesehen werden.

Die Versuche, durch röntgenologische Bestimmung der Herzgröße auf das Schlagvolumen des Herzens Rückschlüsse ziehen zu wollen, kommen für die tatsächliche Ermittlung der aus dem Herzen in der Zeiteinheit herausbeförderten Blutmenge nicht in Betracht, da — wie uns eigene Beobachtungen mit Deutlichkeit erkennen ließen — die Werte für die Minutenvolumina unter verschiedenen Bedingungen (Arbeit, Ruhe usw.) bei ein und demselben Individuum sehr verschiedenartig sein können, ohne daß sich dies am Röntgenbilde irgendwie sinnfällig bemerkbar macht.

Fick schlug als erster vor, durch gasanalytische Bestimmung des Sauerstoffgehalts des arteriellen und des venösen Blutes unter gleichzeitiger Feststellung der durch den Stoffwechsel in der Minute verbrauchten Sauerstoffmenge das in der Zeiteinheit die Lunge

durchströmende Blutquantum zu errechnen. Die Berechnung erfolgt nach der Gleichung:

$$\text{Herzminutenvolumen} = \frac{\text{Sauerstoffverbrauch per Minute}}{O_2\text{-Gehalt des arteriellen Blutes} - O_2\text{-Gehalt des venösen Blutes}}$$

(in Volumprozent von 100 ccm Volumen)

Mittels dieser Methode wurden zunächst von Gréhant und Quinquaud Bestimmungen des Minutenvolumens an Hunden, dann von Zuntz und Hagemann an Pferden vorgenommen.

Für Minutenvolumsbestimmungen am Menschen ist die Ficksche Methode in ihrer ursprünglichen Form natürlich nicht anwendbar, weil das zur Untersuchung des venösen Blutes nötige Blut dem rechten Herzen, das arterielle Blut dem linken Vorhof entnommen werden muß.

Bei den Untersuchungen am Menschen müssen die Gasspannungen des Sauerstoffs im arteriellen und im venösen Blute als Grundlage der Bestimmung des Sauerstoffgehalts verwertet werden.

Spannungen und Mengen der Blutgase stehen zueinander in bestimmten gesetzmäßigen Beziehungen, und zwar derart, daß einem bestimmten Partialdruck eines Gases, welches so lange mit dem Blute in Austausch stand, bis sich ein Gleichgewichtszustand eingestellt hat, eine bestimmte Menge dieses Gases im Blute entspricht. Dieser Partialdruck wird als „Blutgasspannung" des betreffenden Gases (z. B. Sauerstoffspannung, Kohlensäurespannung) bezeichnet.

In kurzgefaßter Rekapitulation der hier in Betracht kommenden physikalischen Gesetze sei angeführt, daß der Druck eines einzelnen Gases innerhalb eines Gasgemisches einerseits dem Gesamtgasdrucke und andererseits dem perzentuellen Anteil des betreffenden Gases innerhalb des Gasgemisches direkt proportional ist; so muß z. B. bei einem atmosphärischen Luftdrucke von 760 mm Hg (die Luft als Gasgemisch betrachtet) und bei einem Sauerstoffgehalte dieser atmosphärischen Luft von 20,99% der Partialdruck des Sauerstoffs innerhalb dieses Luftgemisches $\frac{760 \times 20{,}99}{100}$, d. i. 156,22 mm Hg betragen. Da der im Blute vorhandene Sauerstoff fast ausschließlich an das Hämoglobin gebunden ist (die Menge des im Plasma gelösten Sauerstoffs beträgt nur ungefähr 0,42% des Gesamtsauerstoffs), so kann man bei Kenntnis der Sättigungskurve des Oxyhämoglobins, welche das gesetzmäßige Verhältnis des Sauerstoffdrucks eines mit dem Blute in Gleichgewicht befindlichen Gases (Atmungsluft) zum Sauerstoffgehalte des Blutes darstellt, aus dem Partialdruck des Sauerstoffs den Sauerstoffgehalt des Blutes ermitteln; wenn also die Möglichkeit geboten ist, diejenigen Gasspannungen zu bestimmen, welche dem Gehalte des arteriellen und des venösen Blutes an den betreffenden Gasen entsprechen, so ist man in der Lage, aus den Gasspannungen und der Spannungskurve des Oxyhämoglobins den Sauerstoffgehalt des Blutes zu berechnen.

Um auf Grund dieser Prinzipien das Minutenvolumen beim Menschen zu bestimmen, bedarf es also der Ermittlung der arteriellen und der venösen Gasspannungen, der Spannungskurve des Oxyhämoglobins und des Sauerstoffverbrauchs.

Methode von Löwy und v. Schrötter.

Löwy und Schrötter waren die ersten, welche aus den Gasspannungszahlen den Sauerstoffgehalt des arteriellen und des venösen Blutes zu bestimmen

versuchten, um dann nach Ermittlung des Sauerstoffverbrauchs per Minute das Minutenvolumen auf Grund der bereits angeführten Formel:

$$\text{Herzminutenvolumen} = \frac{\text{Sauerstoffverbrauch per Minute}}{O_2\text{-Gehalt des arteriellen} - O_2\text{-Gehalt des venösen Blutes}}$$

(in Volumprozent von 100 ccm Volumen)

zu berechnen.

Zur Bestimmung der venösen Gasspannungen bedienten sich Löwy und Schrötter der von Pflüger und seinem Schüler Wolfsberg — zunächst im Tierversuch — verwendeten „Lungenkathetermethode".

Die Untersuchungen wurden in analoger Weise wie in den älteren Tierversuchen durchgeführt: Die Larynx- und Trachealschleimhaut wird mit Cocain anästhesiert, dann wird ein Bronchoskop möglichst bis zur Teilung des rechten Hauptbronchus eingeführt und nun durch das Bronchoskop ein Metallkatheter in einen Bronchus zweiter oder dritter Ordnung eingeschoben; mittels eines an der Kathetermündung angebrachten aufblasbaren Tampons kann nun eine größere Lungenpartie abgesperrt werden; in den von der Respiration solchermaßen ausgeschalteten Lungenpartien wird das durch dieselben strömende venöse Blut allmählich immer weniger Sauerstoff aufzunehmen in der Lage sein, so daß schließlich überhaupt keine Sauerstoffaufnahme mehr erfolgen kann; ist das dann der Fall, so muß die Gaszusammensetzung der Luft in dem von der Atmung abgesperrten Lungenabschnitt mit der Gasspannung des venösen Blutes im Gleichgewichte sein. Durch die Untersuchung von Luftproben, welche den abgesperrten Lungenteilen entnommen werden, kann diejenige Sauerstoffspannung ermittelt werden, bei welcher ein Gleichgewichtszustand zwischen dem venösen Blute und der abgeschlossenen Luft eingetreten ist. Ein derartiger Gleichgewichtszustand wird offensichtlich dann eingetreten sein, wenn sich die Luftzusammensetzung bei einer Reihe von Luftproben, die in verschiedenen Zeiten entnommen wurden, als vollkommen gleichartig erweist.

In der Mehrzahl der untersuchten Fälle führten jedoch diese Bestimmungen selbst bei einer Ausdehnung der Versuchsdauer auf über 20 Minuten nicht zum Ziele, da ein Gleichgewichtszustand zwischen der Luft im abgesperrten Lungengebiete und der Gasspannung des venösen Blutes nicht eingetreten war; Löwy und v. Schrötter meinen, daß in diesen Fällen kein vollkommener Abschluß des Bronchus mittels des Tampons erfolgt sei.

Diese von Löwy und v. Schrötter angegebene Methode hat scheinbar den prinzipiellen Fehler, daß die Versuchsdauer eine viel zu große ist, da ja bei einer die einmalige Kreisumlaufzeit übersteigenden Dauer des Versuchs auch das arterielle Blut infolge der Ausschaltung eines Lungenteils von der Atmung sauerstoffärmer werden müßte, als es normalerweise der Fall wäre. Löwy und v. Schrötter glauben, daß die aus dem angeführten Umstande sich ergebenden Differenzen dadurch wettgemacht werden, daß die nicht gesperrten Lungenpartien ausgleichend um so energischer atmen; mit einer derartigen Annahme würden auch ihre Beobachtungen in Einklang zu bringen sein, daß während des Versuchs keine Abnahme des Atemvolumens feststellbar ist.

Die von Löwy und v. Schrötter ermittelten Werte für die venösen Gasspannungen weichen nicht wesentlich von den mittels anderer Methoden von Christiansen, Douglas und Haldane, von Fridericia, von Eppinger und seinen Mitarbeitern gefundenen Werten ab. Diese Übereinstimmung der Versuchsresultate glaubt auch Haldane darauf zurückführen zu dürfen, daß das — die nicht abgesperrte Lungenpartie — durchströmende venöse Blut infolge einer Erhöhung der Atmung der freien Lungenpartien stärker arterialisiert wird, wodurch das Eintreten eines Sauerstoffmangels des arteriellen Blutes hintangehalten wird.

Die Sauerstoffspannung des **arteriellen** Blutes wird von Löwy und v. Schrötter nach der von Durig, Zuntz und Löwy ausgearbeiteten Methode bestimmt; bei der Arterialisierung des venösen Blutes in der Lunge findet ein Spannungsausgleich des Blutes mit den Gasspannungen der respirierenden Lungenalveolen statt, weshalb durch die Bestimmung der Alveolarluft die Gasspannung des arteriellen Blutes ermittelt und aus dieser unter Zugrundelegung der Dissoziationskurve der Sauerstoffgehalt desselben festgestellt werden kann.

Die von Durig, Löwy und Zuntz angegebene Methode der Bestimmung der Alveolarluft hat folgende Überlegung zur Grundlage: Die Ausatmungsluft setzt sich eigentlich aus zwei differenten Anteilen zusammen, einem Anteil, welcher bei der Inspiration zuletzt eingeatmet wird und in den oberen Luftwegen (Mundhöhle, Nasenrachengewölbe, Kehlkopf, Luftröhre und ihre Verzweigungen) verbleibt, und einem zweiten Anteil, welcher aus den atmenden Lungenalveolen stammt. Nur der „alveolare“ Anteil der Ausatmungsluft ändert sich während des Respirationsvorgangs in seiner Zusammensetzung, während der den oberen Luftwegen entstammende Anteil der Ausatmungsluft keine Veränderung erfährt. Wenn man das Volumen der am Gasaustausche nicht beteiligten Exspirationsluft (Volumen des schädlichen Raums) feststellen kann, so ist die Möglichkeit geboten, aus der Zusammensetzung der Ausatmungsluft die Gasspannungen der Alveolarluft zu berechnen, welche — wie bereits angegeben wurde — den Gasspannungen des arteriellen Blutes entsprechen.

Nach den Angaben Löwys kann die Größe des schädlichen Raums mit etwa 140 ccm angenommen werden; die Berechnung des Sauerstoffgehalts der Alveolarluft ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$V \cdot E = 140 \cdot 20{,}93 + (V - 140) \cdot X.$$

In dieser Gleichung bedeutet V das Volumen der exspirierten Luft, E den Prozentgehalt des Sauerstoffs in der Exspirationsluft, X den zu berechnenden Sauerstoffgehalt der Alveolarluft in Prozenten; der Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft, welcher sich — wie ausgeführt wurde — ja während des Respirationsvorgangs nicht ändert, wird mit 20,93% angenommen.

Nach Untersuchungen Siebecks bestehen gegen die Berechnung der Alveolarluft auf Grund der oben angeführten Gleichung insofern Bedenken, als die Größe des schädlichen Raums eine individuell schwankende und auch für ein und dasselbe Individuum bei Änderung der Atmung nicht konstant ist; bei erniedrigter Mittellage der Lunge ist der schädliche Raum kleiner, bei erhöhter Mittellage größer als bei gewöhnlicher Atmung; bei Arbeitsdyspnoe ist der schädliche Raum vergrößert, bei Einatmung von Kohlensäure verkleinert. Siebeck meint daher, daß die Bestimmung der Alveolarluft, bei welcher ein allgemeiner konstanter Wert für den schädlichen Raum angenommen wird, kaum exakte Resultate liefern kann.

Aus den mittels dieser Versuchsanordnung erhaltenen Zahlen für die arterielle und die venöse Sauerstoff- und Kohlensäurespannung berechneten Löwy und v. Schrötter unter Zugrundelegung der Sauerstoffspannungskurve den Sauerstoffgehalt des arteriellen und des venösen Blutes; den Sauerstoffverbrauch per Minute bestimmten sie zumeist nach dem „Zuntz - Geppertschen“ Verfahren.

Die Löwy - Schröttersche Methode setzt eine vollkommene Beherrschung der Bronchoskopie voraus und kann schon aus diesem Grunde keine allgemeine Anwendung finden, ferner bedingt sie ein recht großes Maß an Gutwilligkeit und Geduld von seiten des Untersuchten, schließlich kann die auf Grund der angegebenen Berechnung erfolgende Ermittlung des Sauerstoffgehalts der Alveolarluft nicht als durchaus zuverlässig angesehen werden, so daß doch manche Gründe gegen die allgemeine Brauchbarkeit dieser Methode vorzubringen sind.

Methode von Plesch.

Plesch suchte — indem er gleichfalls aus der Sauerstoffspannung des arteriellen und venösen Blutes, der Sauerstoffspannungskurve und dem Sauerstoffverbrauche per Minute das Minutenvolumen des Menschen bestimmte — die venösen Gasspannungen auf einfachere Weise zu ermitteln, als dies nach Löwy - Schrötter der Fall ist; er zog hierfür die Lunge in ihrer Gesamtheit als „Tonometer" (Spannungsausgleicher) in Betracht.

Die Versuchsperson muß zu diesem Zwecke zuerst in einen evakuierten Gummisack mehrmals hintereinander ein- und ausatmen, wodurch die Respirationsluft im Sacke mit den venösen Gasspannungen in Gleichgewicht gebracht werden soll; binnen kurzer Zeit ist ein derartiger Ausgleich nicht erzielbar, weshalb Plesch, welcher selbst die Forderung aufstellte, daß die Versuchsdauer bei derartigen Untersuchungen nicht mehr als die Hälfte einer normalen Umlaufszeit des Blutes betragen dürfe, damit keine abnorme Zusammensetzung des Blutes eintritt, die angegebene Versuchsanordnung fallen ließ und sie folgendermaßen abänderte: Die Versuchsperson muß nach einer tiefen Exspiration etwa 20 Sekunden lang in einen evakuierten Gummisack ein- und ausatmen, am Ende dieser Zeit maximalst exspirieren, worauf der Gummisack verschlossen wird; nach einiger Zeit wird der gleiche Vorgang wiederholt, indem die Versuchsperson in denselben Gummisack, welcher nicht entleert wurde, atmet. Doch auch bei öfterer Wiederholung dieses Vorgangs stellte sich kein Spannungsausgleich ein (die dem Sacke in verschiedenen Zeitabständen entnommenen Luftproben zeigten untereinander keine Übereinstimmung), da die Residualluft, welche sich bei jedem derartigen Atemversuche der Sackluft beimischt, einen so hohen Sauerstoffgehalt besitzt (etwa 16$^0/_0$), daß in der kurzen Versuchszeit ein Gleichgewichtszustand zwischen der Sackluft und den Gasspannungen des venösen Blutes eben nicht erreicht werden kann. Deshalb gab Plesch auch diese Versuchsanordnung auf und entschloß sich zu folgender Methodik: Die Versuchsperson atmet nach einer tiefen Exstirpation etwa 20 Sekunden lang aus einem mit Stickstoff gefüllten Sacke, dessen Inhalt am Schlusse des Versuchs einer Gasanalyse unterzogen wird; die Residualluft, welche sich zu Beginn des Atemversuchs der Sackluft beimengt, wird durch den im Sacke befindlichen Stickstoff so stark verdünnt, daß ein Spannungsausgleich zwischen der Sackluft und dem venösen Blute zustande kommen könnte; die mittels dieser Versuchsanordnung ermittelten Werte für die Sauerstoff- und Kohlensäurespannung des venösen Blutes weisen jedoch nicht unerhebliche Schwankungen auf.

Plesch, welcher die Mehrzahl seiner Untersuchungen mit dieser Methode ausführte, gibt der Ansicht Ausdruck, daß die in seinen Versuchsreihen angegebenen „höchsten" Kohlensäurewerte und die in denselben verzeichneten „niedrigsten" Sauerstoffwerte als die den Gasspannungen des venösen Blutes entsprechenden Werte anzusehen seien. Ob die gefundenen Gasspannungen mit dem venösen Blute auch tatsächlich in Gleichgewicht stehen, ist hier nicht kontrollierbar.

Plesch führte dann eine kleinere Reihe von Untersuchungen mit einer nochmals modifizierten Versuchsanordnung durch.

Bei dieser steht das Mundstück, mittels dessen die Versuchsperson atmet, durch ein T-Rohr mit einem großen (etwa 15 Liter fassenden) und mit einem kleineren (etwa 3 Liter fassenden) Sacke in Verbindung; die Versuchsperson atmet zunächst einige Sekunden lang in den großen Sack ein und aus, welcher zuvor mit Stickstoff gefüllt worden war; dann wird die Verbindung zwischen der Versuchsperson und dem Stickstoffsack gesperrt, so daß die Versuchsperson nun in den kleineren — vorher evakuierten — Sack einige Sekunden lang respirieren kann; die Luft des kleineren Sackes wird nach Abschluß des Versuchs analysiert. Diese Versuchsanordnung wird mehrmals wiederholt, wobei im kleineren Sack die vom vorherigen Versuche herstammende Atmungsluft belassen wird, während der große Sack vor Beginn jedes Wiederholungsversuchs neuerlich mit Stickstoff gefüllt wird.

Plesch nahm an, daß ein Spannungsausgleich zwischen der Luft des kleineren Sackes und den venösen Gasspannungen dann als gegeben zu erachten sein müsse, wenn die Luft des kleineren Sackes bei aufeinanderfolgenden Versuchen eine gleichartige oder nur unwesentlich verschiedene Zusammensetzung aufweist.

C. Sonne stellte fest, daß eine Homogenität der Lungenluft bei Atmung von Gasgemischen — wenn überhaupt — nur unter ganz bestimmten Bedingungen erzielt werden könne; bei der geringen Zahl der im Pleschversuche in Betracht kommenden Respirationen dürfte sich eine Homogenität der Sackluft wohl kaum einstellen; um aber aus der Gaszusammensetzung der Luft im kleineren Sacke auf die Gasspannung des venösen Blutes zuverlässige Schlüsse ziehen zu dürfen, müßte diese Sackluft völlig homogen sein. Es wäre daher zweckmäßiger, die Alveolarluft bei Beendigung des Versuchs zu untersuchen, als die Luft des Sackes einer Analyse zu unterziehen; man könnte also mit der Pleschschen Methode vielleicht genauere Resultate erzielen, wenn man die „Luftproben“ am Ende einer Ausatmung nahe dem Mundstücke entnimmt.

Für die Berechnung des Sauerstoffgehalts des venösen Blutes ist auch die genaue Ermittlung der venösen Kohlensäurespannung von ganz wesentlicher Bedeutung, da die Einsetzung unrichtiger Kohlensäurewerte auch eine Fehlerhaftigkeit der Daten für den Sauerstoffgehalt des Blutes bedingt, da — wie noch des näheren ausgeführt werden wird — die Sauerstoffspannungskurven bei verschiedenen Kohlensäurespannungen jeweils different sind. Eine exakte Feststellung der Kohlensäurespannung des venösen Blutes erscheint nach der Methode von Plesch noch weit schwieriger als die der Sauerstoffspannung; bei der Atmung durch den großen Sack wird nämlich — wie ja schon erwähnt wurde — die Residualluft der Versuchsperson durch den eingeatmeten Stickstoff verdünnt und demzufolge die Sauerstoffspannung in der Lunge der venösen Sauerstoffspannung genähert; diese Verdünnung der Lungenluft muß aber eine bedeutende Herabsetzung der Kohlensäurespannung in der Lunge zur Folge haben, wodurch die Ausgleichsbedingungen mit der Kohlensäurespannung des venösen Blutes wesentlich erschwert werden können.

Den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes hat Plesch zumeist mit 98% der Gesamtsauerstoffkapazität des Blutes angenommen, was allerdings etwas zu hoch geschätzt scheint, da die Untersuchungen von Barcroft und Cock, von Meakins, von Eppinger und schließlich von uns übereinstimmend ergaben, daß der (durch Punktion der Arteria radialis) im arteriellen Blute ermittelte Sauerstoffgehalt im Mittel zwischen 95—98% beträgt.

Plesch hat weiters keine Bestimmungen der Sauerstoffspannungskurven bei den einzelnen Versuchspersonen vorgenommen, sondern bediente sich

zumeist der Normalkurven von Bohr, Hasselbalch und Krogh. Die Untersuchungen von Barcroft, Hill und ihrer Mitarbeiter sowie eigene Untersuchungen ergaben aber, daß die Sauerstoffspannungskurve des Oxyhämoglobins beträchtliche individuelle Unterschiede aufweist, so daß Plesch bei seiner Berechnung des Sauerstoffgehalts des venösen Blutes zweifellos nur „annähernd" richtige Werte erzielen konnte. Daß dem eben erwähnten Umstande tatsächlich eine praktische Bedeutung zukommt, zeigt sich z. B. bei Betrachtung der von Plesch angegebenen Werte für das Minutenvolumen bei Muskelarbeit, welche exzessiv hoch sind und weit über jene Werte hinausragen, welche von anderen Autoren gefunden wurden; nach den Untersuchungen Barcrofts und nach eigenen Beobachtungen verlaufen die Sauerstoffspannungskurven des Blutes bei Muskelarbeit zumeist wesentlich tiefer als die Ruhekurven derselben Versuchsperson, so daß die Möglichkeit besteht, daß die Pleschschen Zahlen für das Arbeitsminutenvolumen eben infolge der Unterlassung der fallweisen Bestimmung der Sauerstoffkurven höher liegen, als es den Tatsachen entspricht.

Methode von Bornstein.

Um den Schwierigkeiten aus dem Wege zu gehen, welche sich der Bestimmung des Minutenvolumens nach dem Fickschen Prinzipe entgegenstellen, versuchte Bornstein, das Minutenvolumen durch Atmung eines neutralen Gases (d. h. eines Gases, welches sowohl hinsichtlich des Stoffwechsels als auch des Blutes indifferent ist) zu ermitteln.

Das Prinzip der von Bornstein propagierten Methode besteht in folgendem:

Die Versuchsperson atmet aus einem Gummiballon, welcher stickstofffreie Luft enthält; hierdurch wird binnen einer gewissen Zeit eine beträchtliche Herabsetzung der alveolaren Stickstoffspannung bewirkt; nach einigen Respirationen wird mittels eines Hahnes eine Verbindung zu einem neuen Ballon hergestellt, welcher gleichfalls ein Gasgemisch niedrigen Stickstoffgehalts enthält; nach etwa 3 Minuten wird dann die Atmung in den zweiten Gummiballon abgebrochen. Während der — genau festzustellenden — Versuchsdauer wird infolge des geringen Stickstoffgehalts der Atmungsluft von dem die Lungengefäße durchströmenden Blute, dessen Stickstoffspannung höher ist als die der Atmungsluft, Stickstoff an die stickstoffarme Luft des Gummiballons abgegeben; nach Beendigung des Versuchs wird dann der Stickstoffgehalt der im zweiten Ballon befindlichen Luft bestimmt. Die solchermaßen ermittelte Stickstoffabgabe des Blutes wird einerseits der Versuchsdauer und andererseits der durch die Lunge strömenden Blutmenge proportional sein müssen. Auf diesem Wege kann das Minutenvolumen des Herzens berechnet werden.

Die Durchführung dieses Versuchs ist recht langwierig; Bornstein selbst berechnet die Versuchsdauer einschließlich der Analysen bei Unterstützung durch einen gut eingearbeiteten Gehilfen mit etwa 3 Stunden. Außerdem liefert diese Versuchsanordnung nur relative Werte des Herzminutenvolumens, da sich die Versuchsdauer weit über die Zeit eines normalen einmaligen Blutkreisumlaufs erstreckt.

Wenn auch die Bornsteinsche Methode selbst keine weite Verbreitung gefunden hat, so ist doch das ihr zugrunde liegende Prinzip: „die Bestimmung des Minutenvolumens mit Hilfe der Atmung neutraler Gase" der Ausgangspunkt dafür gewesen, daß die Untersuchungen der Herzfunktion — wie Lindhard nachdrücklich hervorhebt — in ein neues Fahrwasser geleitet wurden,

indem damit die Grundlage für die „Stickoxydulmethoden" der Minutenvolumsbestimmung gelegt wurde.

Die Verwendung der Atmung stickoxydulhaltiger Luft zur Bestimmung des Minutenvolumens beim Menschen geht auf Markoff, Franz Müller und Zuntz zurück; die von diesen Untersuchern angegebene Methode wurde dann von der von Krogh und Lindhard ausgearbeiteten Methode, welche sich des gleichen Grundprinzips bedient, an Exaktheit und Einfachheit der technischen Durchführung übertroffen.

Methode von Krogh und Lindhard.

Die Versuchsanordnung besteht in folgendem:

Ein stickoxydulhaltiges Luftgemisch wird aus einem Spirometer, dessen Volumen genau registriert wird, eingeatmet; nach einer Vorperiode, an deren Ende eine Probe der Alveolarluft analysiert wird, muß die Versuchsperson den Atem einige Sekunden lang anhalten und darauf in das Spirometer maximal ausatmen; dann wird neuerdings eine Probe der Alveolarluft zur Analyse entnommen. Während des Atemstillstandes nimmt das durch die Lunge strömende Blut Stickoxydul auf; die aufgenommene Stickoxydulmenge ist der Versuchsdauer (d. i. Dauer des Atemanhaltens) und der durch die Lunge strömenden Blutmenge proportional, außerdem von dem Absorptionskoeffizienten des Stickoxyduls im Blute abhängig. Bei Kenntnis des Absorptionskoeffizienten des Stickoxyduls im Blute kann somit aus der Stickoxydulabnahme in der Lungenluft der Versuchsperson (die Stickoxydulabnahme in der Lungenluft der Versuchsperson ist durch die Stickoxydulaufnahme von seiten des Blutes während des Atemstillstandes bedingt) die in der Versuchszeit die Lunge durchströmende Blutmenge und unter Berücksichtigung der Dauer des Atemanhaltens das Minutenvolumen des Herzens berechnet werden.

Krogh und Lindhard haben zwei Methoden angegeben, welche die Bestimmung des Minutenvolumens auf den angeführten Grundlagen gestatten: die „Residualmethode" und die „Gleichgewichtsmethode".

1. Die Residualmethode.

Die Versuchsperson atmet nach einer maximalen Exspiration aus einem Spirometer, welches mit einem etwa 14% Stickoxydul haltigen Luftgemische gefüllt ist, tief ein; die Verbindung mit dem Spirometer wird dann gesperrt. Die Versuchsperson muß den Atem ungefähr 5 Sekunden lang anhalten; nach Beendigung dieser „Vorperiode" wird die Verbindung mit dem Spirometer wieder hergestellt, die Versuchsperson muß dann etwa 1 Liter exspirieren, worauf eine Probe der Alveolarluft zwecks Analyse derselben entnommen wird; sodann wird die Verbindung mit dem Spirometer neuerlich unterbrochen, die Versuchsperson hat den Atem nun beiläufig 15 Sekunden lang anzuhalten (die tatsächliche Dauer des Atemanhaltens muß sehr genau festgestellt werden), und muß dann — nach Wiederherstellung der Verbindung mit dem Spirometer — maximal exspirieren, worauf eine neuerliche Entnahme der Alveolarluft zum Zwecke der Analyse erfolgt.

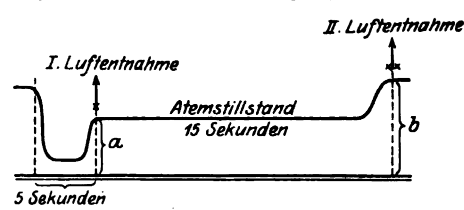


Abb. 4. Residualmethode.

Aus der perzentuellen Stickoxydulabnahme in der Lungenluft und aus dem Lungenvolumen während des Atemstillstandes, welches unter Berücksichtigung der Größe der Residualluft der Versuchsperson berechnet werden kann (s. Abb. 4), läßt sich die während

des Atemstillstandes vom Blute aufgenommene Stickoxydulmenge feststellen; aus der Stickoxydulaufnahme des Blutes und aus dem Absorptionskoeffizienten des Stickoxyduls im Blute kann das Minutenvolumen des Herzens bestimmt werden.

Auf genauere Einzelheiten dieser Methode einzugehen, erübrigt sich aus dem Grunde, weil Krogh und Lindhard dieser Versuchsanordnung selbst weniger Bedeutung mehr beimessen und weil die auf Grund dieser Methodik ermittelten Zahlen für das Minutenvolumen keine schöne Übereinstimmung zeigen.

2. Die Gleichgewichtsmethode.

Diese besteht eigentlich aus drei Teilversuchen, nämlich aus der Bestimmung der Residualluft, der Untersuchung des Ruhestoffwechsels und aus dem Stickoxydulatmungsversuch.

Die **Bestimmung der Residualluft** wird von Krogh und Lindhard mittels der „Wasserstoffmethode" ausgeführt. Es ist selbstverständlich, daß zuerst das Volumen der Schlauchverbindungen zwischen dem Spirometer, welches für die Residualluftbestimmung verwendet wird, und dem Mundstücke festgestellt, und daß die Residualluft des Spirometers selbst

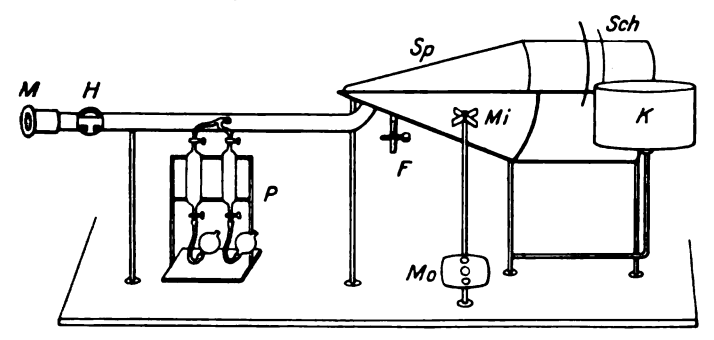


Abb. 5. Spirometer.
M Mundstück. H Hahn. P Glasgefäße zur Entnahme der Luftproben. F Verbindungsstück zur Füllung des Spirometers bzw. zur Entleerung. Sp Spirometer. Mi Mischvorrichtung im Spirometer. Mo Motor zum Betrieb der Mischvorrichtung. Sch Schreibhebel. K Kymographion.

genau bestimmt werden muß. (Abb. 5 veranschaulicht in schematischer Darstellung das von Krogh und Lindhard verwendete Spirometer.)

Die **Residualluft des Spirometers** (schädlicher Raum) wird folgendermaßen ermittelt: Nachdem das Spirometer mit einem Luftgemische gefüllt wurde, welches etwa 20% Wasserstoff enthält, wird dieses Luftgemenge mittels einer „Mischvorrichtung" gut gemischt, dann wird eine Probe der Spirometerluft abgenommen und analysiert. Das Volumen des Spirometers wird auf einem Kymographion registriert, das Spirometer dann durch Öffnung des Verbindungsstücks (F in Abb. 5) und durch Belastung des Spirometerdeckels mit einem kleinen Gewichte vollkommen entleert, worauf etwa 1 Liter atmosphärischer Luft rasch in das Spirometer hineingelassen wird; nach Durchmischung dieser Luft wird neuerlich eine Probe zur Analyse entnommen und das Volumen des Spirometers wieder mittels Registrierung am Kymographion festgestellt.

Die Berechnung der Residualluft des Spirometers läßt sich am besten an einem Beispiel demonstrieren:

Die Analyse der Probe I ergab z. B. 25,37% Wasserstoff.

Die Analyse der Probe II (d. i. nach Einfüllen von 1 Liter Luft) ergab z. B. 7,83% Wasserstoff.

X (Residualluft des Spirometers) . $25{,}37 = (1 + X) . 7{,}83$

$X = 7{,}83 : (25{,}37 - 7{,}83) = 7{,}83 : 17{,}54$

$X = 0{,}446$ Liter.

Das Volumen der Schlauchverbindungen kann in einfacher Weise durch Ausgießen mit Wasser bestimmt werden.

Die **Residualluft der Lunge** wird folgendermaßen ermittelt:

Das Spirometer wird vor Beginn des Versuchs mit einem etwa 20% Wasserstoff enthaltenden Luftgemisch gefüllt; hierauf erfolgt die Entnahme der Probe I; nach einer maximalen Exspiration atmet die Versuchsperson 3—4 mal in das Spirometer ein und aus, worauf wieder maximal exspiriert wird; dann erfolgt die Entnahme der Probe II; das Spirometervolumen muß während des Versuchs kymographisch registriert werden. Bei der Durchführung des Versuchs ist darauf zu achten, daß die Exspiration beim Beginn des Versuchs und die zum Schluß erfolgende wenigstens annähernd gleiche Intensität hat.

Die Berechnung sei gleichfalls an einem Beispiel erläutert:

Das Spirometervolumen bei Versuchsbeginn ergab z. B.	2,850	Liter
Dazu addiert die Residualluft des Spirometers	0,452	„
Dazu gerechnet das Volumen der Schlauchverbindungen	0,089	„
Summe	3,391	Liter.

Wasserstoffgehalt zu Beginn	22,33%
Wasserstoffgehalt am Schluß	17,41%
Differenz	4,92%.

Residualluft ist also 4,92 . 3,39 : 17,41 = 0,96 Liter.

Die tatsächliche Größe der Residualluft ergibt sich dann durch Umrechnung auf die in der Lunge de facto bestehende Temperatur (37° C).

Der **Ruhestoffwechsel** kann nach dem Zuntz-Geppertschen Verfahren, nach der Douglas-Haldaneschen oder nach der Kroghschen Methode bestimmt werden.

Der **Stickoxydul-Atemversuch** geht folgendermaßen vor sich: Nach einer normalen Exspiration atmet die Versuchsperson drei mitteltiefe Respirationen aus dem Spirometer, welches mit einer 20% Stickoxydul enthaltenden Luftmischung gefüllt ist; während dieser „Vorperiode" des Versuchs mischt sich die Spirometerluft mit der Lungenluft und der feuchte Überzug der Schleimhäute der oberen Luftwege wird mit Stickoxydul gesättigt. Am Ende der Vorperiode — das ist nach Beendigung der dritten normalen Exspiration — wird eine Probe der Alveolarluft entnommen; die Verbindung der Versuchsperson mit dem Spirometer wird nun durch Schrägstellung des Dreiweghahnes unterbrochen, der Atem etwa 12—15 Sekunden angehalten, worauf der Dreiweghahn wieder in Verbindungsstellung zwischen Versuchsperson und Spirometer gebracht wird; dann exspiriert die Versuchsperson maximal; es erfolgt jetzt die neuerliche Entnahme einer Alveolarluftprobe. Das Spirometervolumen während des Versuchs und die Dauer des Atemstillstandes müssen natürlich kymographisch registriert werden.

Bei „Arbeitsversuchen" genügen im allgemeinen zwei Respirationen, der Atemstillstand braucht da nicht länger als 5 Sekunden zu währen, aber der Spirometerluft muß dabei eine größere Sauerstoffmenge, als sie in der gewöhnlichen atmosphärischen Luft enthalten ist, zugeführt werden (etwa 500 ccm).

In der zwischen den beiden Probenentnahmen liegenden Zeit gibt die Alveolenluft der Lunge eine bestimmte Menge Stickoxydul an das vorbeiströmende Blut ab, welche — eine vollständige Sättigung des Blutes vorausgesetzt — erstens der Strommenge des Blutes, zweitens der Spannung des Stickoxyduls in den Lungenalveolen, drittens dem Absorptionskoeffizienten des Stickoxyduls im Blute und viertens der Versuchsdauer proportional ist.

Um die vom Blute aufgenommene Stickoxydulmenge messen zu können, muß die perzentuelle Menge desselben in den beiden Proben und die während des Versuchs in den Lungenalveolen enthaltene Luftmenge bekannt sein. Die perzentuelle Größe des Stickoxyduls wird durch Analyse der Luftproben mittels des Haldaneschen Apparates festgestellt; die in der Lunge während des Atemanhaltens enthaltene Luftmenge ergibt sich aus dem Volumen der letzten Exspiration vermehrt um die Residualluft. Der Absorptionskoeffizient des Stickoxyduls im Blute beträgt nach den Berechnungen von Siebeck bei 37° C 0,43.

Die **Berechnung des Minutenvolumens** sei wieder an einem Beispiel erläutert:

Volumen der letzten Exspiration . . . . 980 ccm
Residualluft der Versuchsperson . . . . 800 ccm
Lungenvolumen während des Atemstillstandes . . 1,78 Liter.
Probe I 3,49% CO_2, 15,35% O_2, 15,15% N_2O, 66,01% N.
Probe II 5,64% CO_2, 12,75% O_2, 13,19% N_2O, 68,41% N.

Die Zahlen der Probe I bedürfen einer Korrektur, und zwar deshalb, weil das Lungenvolumen während des Atemstillstandes eine geringergradige Verkleinerung aufweist, da die Sauerstoffaufnahme während des Atemstillstandes größer ist als die Kohlensäureabgabe (der respiratorische Quotient beträgt ja zumeist 0,7 bis 0,9) und außerdem eine Verkleinerung des Volumens durch die Stickoxydulaufnahme von seiten des Blutes statthaben muß.

Diese Verkleinerung des Lungenvolumens findet in der Erhöhung des Stickstoffgehalts während des Versuchs von 66,01 auf 68,41% ihren Ausdruck.

Die Korrektur der Probe I (auf das Lungenvolumen zu Beginn des Atemstillstandes) erfolgt durch Multiplikation der gefundenen Werte mit dem Verhältnis der Stickstoffprozentzahl am Beginn zur Stickstoffprozentzahl am Schlusse des Versuchs.

Die korrigierten Werte der Probe I des obzitierten Falles lauten nun:

3,61% CO_2, 15,91% O_2, 15,70% N_2O, 68,41% N.

Die Differenzen zwischen der korrigierten Probe I und der Probe II betragen:

1,97% CO_2, 3,14% O_2, 2,51% N_2O, —.

Die während des Atemstillstandes vom Blute aufgenommene Stickoxydulmenge beträgt daher: 1,78 (Luftvolumen in der Lunge) . 2,51 (perzentuelle Stickoxyduldifferenz): 100 (Liter).

Der Absorptionskoeffizient des Stickoxyduls im Blute beträgt — wie bereits angeführt wurde — 0,43 bei 37° C, die mittlere Stickoxydulspannung während des Atemstillstandes beträgt 14,17; demnach ist während des Atemstillstandes folgende Blutmenge durch die Lunge geströmt:

$$\frac{1{,}78 \times 2{,}51}{100} \text{(verschwundene Stickoxydulmenge)} \times \frac{100}{0{,}43 \times 14{,}17}.$$

Die solcher Art ermittelte Zahl muß noch auf den wirklichen Wert (bei 0° und 760 mm Hg) korrigiert werden. Diese Korrektur beträgt z. B. bei 20° Zimmertemperatur 0,97, bei 18° 0,98, bei 16° 0,99, bei 14° 1,0.

Da die Dauer des Atemanhaltens in unserem Falle 9,7 Sekunden betrug, so sind nach obiger Berechnung per Minute 4,29 Liter Blut durch die Lunge geströmt.

Der **Sauerstoffverbrauch** während der Zeit des Atmungsstillstandes kann gleichfalls aus der perzentuellen Differenz des Sauerstoffgehaltes am Beginn und am Schluß des Versuchs unter Berücksichtigung des Lungenvolumens während des Versuchs berechnet werden; in unserem Beispiel beträgt der O_2-Verbrauch demnach:

$$\frac{3{,}14 \,.\, 1{,}78}{100} \text{(Liter), auf die Minute umgerechnet somit 308 ccm.}$$

Wird in diesem Beispiele der Sauerstoffverbrauch im Stoffwechselversuch ermittelt, so beträgt seine Größe 220 ccm per Minute.

Die mittels dieser Versuchsanordnung errechneten Minutenvolumwerte erwiesen sich als außerordentlich schwankend und waren erheblich höher als die von anderen Untersuchern auf Grund verschiedener anderer Untersuchungsmethoden ermittelten Zahlen. Dies veranlaßte Krogh und Lindhard, ihr Augenmerk auf die Erhöhung der Sauerstoffaufnahme während des Versuchs (siehe obige Zahlen) gegenüber den im Ruhestoffwechsel festgestellten Werten zu lenken; die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs während des Krogh-Lindhardschen Versuchs (in unserem Beispiel beträgt die Steigerung des

Sauerstoffverbrauchs per Minute 88 ccm) könnte durch verschiedene Umstände bedingt sein; so wurde z. B. angenommen, daß durch den Versuch selbst (erhöhte Muskelaktion) eine Steigerung des Grundumsatzes veranlaßt sein könnte; in diesem Sinne bemerkt C. Tigerstedt in seiner „Physiologie des Kreislaufs": Der von Krogh und Lindhard beobachtete Sauerstoffverbrauch während des Versuchs, der ja im Vergleich mit dem von ihnen an denselben Versuchspersonen im Ruhestoffwechselversuche gefundenen sehr groß ist, zeigt ohne weiteres, daß von einer wirklichen körperlichen Ruhe beim Minutenvolumversuche keine Rede sein kann, und die von ihnen bestimmten Minutenvolumina sind daher auch als abnorm groß zu bezeichnen, wenn sie als Ausdruck des Blutstroms beim nicht arbeitenden Menschen gelten sollen. Unseres Erachtens läßt sich die Sauerstoffverbrauchssteigerung im Krogh - Lindhardschen Versuche doch nicht in so apodiktischer Weise auf eine erhöhte Muskelaktion zurückführen, denn es kommt — wie wir aus einer Reihe von Angaben verschiedener Untersucher (wir verweisen da auf die diesbezüglichen Besprechungen Grafes in seiner „Physiologie des Gesamt- und Kraftstoffwechsels") sowie aus eigenen, zum Teil nicht veröffentlichten Beobachtungen wissen — selbst bei schwerster Dyspnoe (Asthma bronchiale) kaum zu einer mehr als 20%igen Steigerung des Grundumsatzes gegen dem Ruhegrundumsatz; es ist also schwer glaublich, daß ein derartig bedeutender Anstieg des Sauerstoffverbrauchs, wie ihn Krogh-Lindhard während ihres Versuchs finden (in unserem Beispiel um 35%), durch eine erhöhte Muskeltätigkeit allein bedingt sein sollte. Krogh und Lindhard selbst faßten zwei Möglichkeiten zur Erklärung des Zustandekommens der Sauerstoffverbrauchssteigerung in ihren Versuchen ins Auge: einmal könnte es durch katabolische Prozesse in der Lunge selbst zu einer Änderung der Sauerstoffaufnahme kommen, oder aber es könnte eine durch mechanische Momente beim Atmungsversuch bedingte Beschleunigung des Blutstroms in den zentralen Venen die Erhöhung der Sauerstoffaufnahme verursachen. Die erstere Annahme (katabolische Prozesse in der Lunge) ist wohl von der Hand zu weisen, da die von Bohr und Henriquez vertretene Anschauung, daß ein beträchtlicher Teil der Gesamtoxydation (bis zu 50%) in der Lunge selbst vor sich gehen kann, durch Versuche von Krogh, Evans und Starling widerlegt wurde (auf die Erörterung dieser Frage werden wir noch an anderer Stelle zurückkommen). Es steht also nur die zweite Annahme noch zur Diskussion (Beschleunigung des Blutstroms in der Lunge); infolge der Vergrößerung des venösen Blutstroms in der Lunge während des Versuchs wird bei der Arterialisierung des venösen Blutes in der Lunge mehr Sauerstoff aufgenommen als dem tatsächlichen Sauerstoffbedarf der Versuchsperson entsprechen würde; unter der Voraussetzung, daß die Gaszusammensetzung des venösen Blutes während des Versuchs unverändert bleibt, was bei der relativen Kürze der Versuchsdauer auch der Fall sein dürfte, kann die Erhöhung der Sauerstoffaufnahme während des Krogh - Lindhardschen Versuchs im Vergleiche zu dem Ruhesauerstoffverbrauch als Maß der Vergrößerung des Blutstroms durch die Lunge (gegenüber der im Ruhevolumen bestehenden Blutströmung durch die Lunge) angesehen werden.

Nach den Angaben von Krogh und Lindhard kann daher das Ruheminutenvolumen durch Multiplikation des „Minutenvolumens während des Versuchs" mit der Verhältniszahl der „Sauerstoffaufnahme während des

Versuchs“ zum „Sauerstoffverbrauch im Ruhestoffwechsel“ berechnet werden. In unserem Beispiel beträgt das Ruheminutenvolumen demnach:

$$4{,}29\ (\text{Minutenvolumen während des Versuchs}) \times \frac{220\ (O_2\text{-Verbrauch im Ruhestoffwechsel})}{308\ (O_2\text{-Aufnahme während des Versuchs})}$$

also tatsächlich 2,7 Liter.

Die mit der Krogh - Lindhardschen Methode erzielten Versuchsergebnisse liefern keine gut übereinstimmenden Werte; vor allem stellte sich — wie Lindhard selbst angibt — heraus, daß in der „Vorperiode“ des Versuchs mögliche Änderungen des gewöhnlichen Respirationstypus zu unrichtigen Versuchsresultaten führen können; Lindhard meint, daß solch eine Änderung des Respirationstypus durch rein mechanische Momente eine Änderung des Minutenvolumens erwirke, so zwar, daß eine vorwiegend thorakale Atmung eine Erhöhung, eine vorwiegend abdominale Atmung dagegen eine Verminderung des Minutenvolumens zur Folge habe. Demgegenüber konnte jedoch Sonne nachweisen, daß die mittels der Krogh - Lindhardschen Methode ermittelten Minutenvolumwerte hauptsächlich deshalb keine zuverlässige Übereinstimmung zeigen, weil die Lungenluftmischung bei dieser Versuchsanordnung aller Wahrscheinlichkeit nach nicht homogen ist. Aus den Beobachtungen Sonnes geht jedenfalls hervor, daß bei einer geringen Zahl von Mischluftrespirationen — wie dies beim Krogh - Lindhardschen Versuche der Fall ist — bei Atmung eines dem Körper fremden Gases keine Homogenität der Lungenluftmischung eintritt. Sonne gibt weiter der Meinung Ausdruck, daß selbst bei Atmung gewöhnlicher Luftgemische (Sauerstoff, Stickstoff, Kohlensäure) keine Homogenität der Lungenluft vorhanden sei. Die Inhomogenität der Lungenluft ist nicht allein durch den — nach den Untersuchungen von Siebeck in seiner Größe variablen — schädlichen Raum bedingt, sondern auch dadurch, daß die verschiedenen Partien der Lunge am Atmungsprozesse nicht völlig gleichartig Teil haben. Die Größe des schädlichen Raums würde beim Krogh - Lindhardschen Versuche kaum wesentliche Unterschiede hervorzurufen vermögen, da die Luftproben beim Versuche immer am Ende der Exspiration entnommen werden. In jüngster Zeit behaupteten Lundsgaard, Christen und Knud Schierbeck (Americ. journ. of physiol. 64, Nr. 2. 1923) auf Grund ihrer Untersuchungen, daß die Geschwindigkeit, mit welcher eine vollständige Mischung des Spirometerinhaltes mit der Lungenluft erzielbar sei, von der Art des Gases, von der relativen Menge verschiedener Gase im Spirometer, von der absoluten Menge des Gases im Spirometer, von der Größe des toten Raumes der Atemwege und des Spirometers und von der Frequenz der Atemzüge so gut wie unabhängig ist, aber in außerordentlichem Maße beeinflußt wird von der Zahl der Mischrespirationen, von ihrer Tiefe und von der Luftmenge, welche in den Lungen verbleibt (d. i. Residualluft und mehr oder weniger auch die Vitalkapazität).

Unseres Erachtens geht aus den Folgerungen Haldanes über die Ursachen der Anoxiämie unter anderem die Bedeutung der ungleichmäßigen Ventilation verschiedener Lungenpartien hervor; Haldane konnte an normalen Menschen bei exzessiver künstlicher Atmung den Eintritt schwerer Anoxiämie beobachten, was eigentlich im voraus nicht zu erwarten gewesen wäre, da überlegungsgemäß bei intensiver Atmung doch das Eintreten einer besseren Arterialisierung des Blutes vorausgesetzt werden müßte; aus den Beobachtungen

von Keith, daß sich die Lunge während der Inspiration nicht in allen Partien gleichmäßig und gleichzeitig, sondern nach und nach — wie ein „Damenfächer" — öffnet, folgt, daß bei exzessiver Atmung eine ungleichmäßige Ventilation der Lunge statthaben muß; das durch die schlechter ventilierten Lungenpartien strömende Venenblut wird nicht vollständig arterialisiert, das durch die besser ventilierten Lungenpartien strömende Venenblut wird überarterialisiert! Da das arterielle Blut bei normaler Atmung bereits zu etwa 95% mit Sauerstoff gesättigt ist, wird die Überarterialisierung keine große Rolle spielen können, doch kann das mangelhaft arterialisierte Blut der schlecht ventilierten Lungenpartien, welches sich ja dem überarterialisierten Blute beimischt, wohl ein Sauerstoffmanko bewirken.

Wenn man berücksichtigt, daß die ungleichmäßige Ventilation im Sinne von Haldane sogar Anlaß zu schwerer Anoxiämie geben kann, so ist es sehr gut zu verstehen, daß selbst bei normaler Atmung infolge verschiedenartiger Respiration eine Ungleichmäßigkeit der Lungenluftmischung vorhanden ist.

Daß diesem Umstande bei dem Krogh-Lindhardschen Versuche eine wesentliche Bedeutung zukommt, erscheint uns hauptsächlich aus dem Grunde plausibel, weil es sich da um die Zuführung eines körperfremden Gases, des Stickoxyduls, handelt, und da sich unserer Erfahrung nach bei derartigen Luftmischungen infolge der bedeutenden Spannungsunterschiede der Gase eine Homogenität der Lungenluft nicht so schnell und leicht einzustellen vermag.

Die von manchen Untersuchern mittels der Krogh-Lindhardschen Methode errechneten Werte für das „Ruheminutenvolumen" sind im allgemeinen niedriger als die mittels anderer Methoden gefundenen, was nach den obigen Ausführungen erklärlich erscheint. Insbesondere der Umstand, daß die mit der Krogh-Lindhardschen Methode arbeitenden Untersucher sehr hohe Werte für die Sauerstoffaufnahme während des Versuchs finden, führt zur rechnerischen Feststellung zu niedriger Minutenvolumwerte.

Wenn die kritischen Einwände, welche gegen die Krogh-Lindhardsche Methode erhoben werden können, die Anwendung derselben namentlich für die diesbezüglichen Untersuchungen bei pathologischen Atmungs- und Kreislaufverhältnissen einzuschränken bemüßigen, so glauben wir doch behaupten zu dürfen, daß die von Krogh und Lindhard angegebene Versuchsanordnung unter physiologischen Versuchsbedingungen und bei genauer Einhaltung der von diesen beiden Autoren gegebenen Vorschriften (gleichmäßige und ruhige Atmung während der Vorperiode des Versuchs) wertvolle Aufschlüsse über die Zirkulationsgröße zu geben imstande ist.

Methode von Christiansen, Douglas und Haldane.

Die Minutenvolumbestimmungen mittels der Methoden, welche sich auf dem Fickschen Prinzipe aufbauen, haben die Annahme zur Voraussetzung, daß Oxydationsprozesse in der Lunge nicht statthaben; nur Bohr und Henriquez wollen solche beobachtet haben, doch haben Untersuchungen von Krogh, Evans und Starling sowie neuerdings sogar von Henriquez selbst ergeben, daß die von Bohr und Henriquez vertretene Anschauung „über die Oxydation in der Lunge" nicht aufrechterhalten werden kann.

Die Methode der genannten drei Autoren besteht aus der Untersuchung des Sauerstoffgehalts des arteriellen und des venösen Blutes sowie aus der Bestimmung des Ruhestoffwechsels.

Die **Bestimmung des Sauerstoffgehalts des venösen Blutes** beruht nach dem von Christiansen, Douglas und Haldane angegebenen Prinzipe auf der Ermittlung der Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes, der Kohlensäure- und Sauerstoffspannung des venösen Blutes und der Kohlensäurespannungskurven.

Zur näheren Erklärung dieses Prinzips sei folgendes vorausgeschickt: Schon Ludwig hatte die Vermutung ausgesprochen, daß die Sauerstoffaufnahme von wesentlicher Bedeutung für die Austreibung der Kohlensäure aus dem venösen Blute sei; Christiansen, Douglas und Haldane vermochten zu erweisen, daß der Sauerstoffgehalt des Blutes von erheblichem Einfluß auf das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes ist; wenn man Blut von verschiedenem Sauerstoffgehalte mit kohlensäurehaltiger Luft schüttelt, so besitzt das Blut bei einem bestimmten Kohlensäurepartialdruck in der Schüttelluft einen um so größeren Kohlensäuregehalt, je niedriger der Sauerstoffgehalt des Blutes ist. Zur Erklärung dieser Tatsache nahmen Christiansen, Douglas und Haldane an, daß das Oxyhämoglobin einen stärker saueren Charakter habe als das reduzierte Hämoglobin; das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes wird daher um so kleiner sein, je größer der Oxyhämoglobingehalt desselben ist. Hasselbalch stellte in Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen fest, daß die Reduktion des Blutes, wie sie normalerweise im Blutkreislaufe vor sich geht, einen meßbaren Einfluß auf die Wasserstoffzahl des Blutes habe; er meint, daß der Umstand, daß das Blut bei steigender Kohlensäurespannung ärmer an Sauerstoff wird, dazu beiträgt, die Wasserstoffzahl des Blutes konstant zu erhalten. Tatsächlich sind auch die Unterschiede zwischen der Acidität des arteriellen und venösen Blutes — wie diesbezügliche Untersuchungen feststellten — sehr gering.

Wenn nun die Möglichkeit geboten wird, die Erhöhung der Kohlensäurespannung des Blutes durch die Größe der Sauerstoffaufnahme von seiten des venösen Blutes in der Lunge zu bestimmen, müßte daraus auf den Sauerstoffgehalt des venösen Blutes geschlossen werden können.

Bestimmung der Kohlensäurespannung des venösen Blutes. Zwischen verschiedenen Gasspannungen wird sich um so eher ein Gleichgewichtszustand einstellen, je geringer die Spannungsunterschiede der betreffenden Gase sind; eine Luftmischung, welche zur Einatmung gelangt, wird demnach um so leichter mit dem venösen Blute in Gleichgewicht kommen, je näher ihre Gasspannung der Spannung des venösen Blutes gelegen ist. Deshalb ließen Christiansen, Douglas und Haldane zwecks Bestimmung der venösen Kohlensäurespannung Luftmischungen einatmen, deren Kohlensäuregehalt von der — ungefähr zu erwartenden — venösen Kohlensäurespannung nicht wesentlich abwichen.

Nach Christiansen, Douglas und Haldane ist die venöse Kohlensäurespannung vor der Sauerstoffsättigung niedriger als die Kohlensäurespannung des venösen Blutes nach der Sauerstoffsättigung. Sowohl aus der Kohlensäurespannung vor als auch nach Sauerstoffsättigung des venösen Blutes kann der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes berechnet werden; es sind daher zwei Wege

zur Errechnung des Minutenvolumens solcherweise geboten: entweder aus der venösen Kohlensäurespannung vor der Sauerstoffsättigung oder nach der Sauerstoffsättigung.

Bei der Bestimmung der venösen Kohlensäurespannung vor der Sauerstoffsättigung muß natürlich auch die Sauerstoffspannung der eingeatmeten Luft mit der venösen Sauerstoffspannung ins Gleichgewicht gebracht werden, da — wie bereits erörtert wurde — eine Änderung des Sauerstoffgehalts des Blutes auch eine Änderung der Kohlensäurespannung hervorruft.

Bei der Bestimmung der venösen Kohlensäurespannung nach der Sauerstoffsättigung kann der Sauerstoffgehalt der geatmeten Luft als der atmosphärischen Luft gleich angesehen werden.

Diesen Darlegungen gemäß muß man für die zur Verwendung gelangende Luftmischung, je nachdem man die eine oder die andere venöse Kohlensäurespannung für die Berechnung des Sauerstoffgehalts des venösen Blutes heranziehen will, eine entsprechend verschiedenartige Zusammensetzung wählen.

Die **Versuchsanordnung** der von Christiansen, Douglas und Haldane angegebenen Methode ist folgende:

Nach einer normalen Exspiration wird die Versuchsperson mit einem Gummiballon, der mit dem entsprechenden Luftgemische gefüllt ist, in Kommunikation gebracht, worauf drei tiefe Respirationen folgen, und zwar in der Weise, daß mittels entsprechender Stellung eines Dreiweghahnes aus dem Ballon inspiriert, nach außen aber exspiriert wird; nach der dritten tiefen Inspiration wird der Atem etwa 2 Sekunden lang angehalten, darauf etwa 1 Liter exspiriert, wobei eine Probe aus der Alveolarluft (Probe I) entnommen wird; dann wird der Atem neuerdings — und zwar etwa 5 Sekunden lang — angehalten, sodann wieder etwa 1 Liter exspiriert und dabei eine Alveolarluftprobe (Probe II) entnommen.

Stimmen die beiden Alveolarluftproben (I und II) untereinander gut überein, so ist die Annahme berechtigt, daß sich ein Gleichgewichtszustand zwischen Atmungsluft und Alveolarluft eingestellt hat, da bei der Kürze der Versuchsdauer weder Sauerstoff aufgenommen, noch Kohlensäure abgegeben werden konnte. Für den Fall, daß die beiden Proben keine Übereinstimmung zeigen, müssen die Versuche unter Benützung einer anderen perzentuellen Gasmischung des Atmungsgemenges wiederholt werden, evtl. auch des öfteren, und zwar so lange bis eine Übereinstimmung der Probe I und II erzielt wird.

Bestimmung der Kohlensäurespannungskurven.

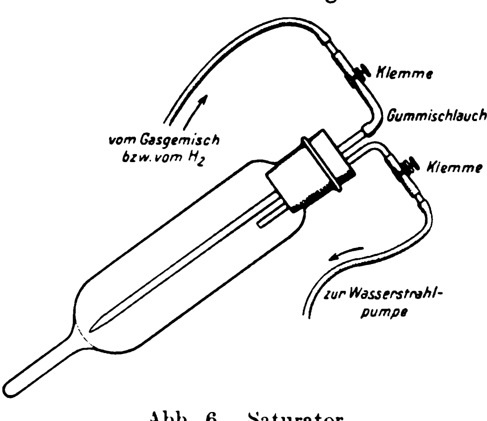


Abb. 6. Saturator.

Für die Berechnung des Sauerstoffgehaltes des venösen Blutes aus den Kohlensäurespannungskurven (vor oder nach der Sauerstoffsättigung) ist es notwendig, das Verhältnis der Kohlensäurespannung zum Kohlensäuregehalte des Blutes sowohl im vollkommen reduzierten als auch im sauerstoffgesättigten Blute zu bestimmen. Die Bestimmung der Kohlensäurespannungskurve des reduzierten Blutes wird folgendermaßen vorgenommen: Das aus der Vene (ohne vorher gestaut zu haben, also am besten „Venesectio") entnommene Blut wird defibriniert und etwa 5 ccm desselben in einem geschlossenen Glasgefäße (Saturator, s. Abb. 6) mittels Durchleitung

von reinem Wasserstoff reduziert; dann werden in den Saturator Kohlensäure-Stickstoffgemische verschiedenen Kohlensäure-Partialdrucks eingeleitet; hierauf wird der Saturator in einem Thermostaten etwa 15 Minuten lang bei 38° C geschüttelt; sodann wird der Kohlensäuregehalt der Schüttelluft des Saturators und der Kohlensäuregehalt des im Saturator befindlichen Blutes mit dem „Haldaneschen Apparate" bzw. mit dem „Haldaneschen Blutgasanalysenapparate" bestimmt. Durch Ermittlung einiger Punkte kann die Kohlensäurespannungskurve dargestellt werden. Die Kohlensäurespannungskurve des sauerstoffgesättigten Blutes wird in analoger Weise mittels Schüttelns des defibrinierten Blutes im Saturator mit Kohlensäuregemischen bestimmt, deren Sauerstoffgehalt der — nach dem Haldane-Pristleyschen Verfahren festgestellten — arteriellen Sauerstoffspannung entspricht.

Bestimmung der arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäurespannung.

Die Kohlensäure- und Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes wird von Christiansen, Douglas und Haldane nach dem Haldane-Pristleyschen Verfahren ermittelt; die Versuchsperson muß nach einer gewöhnlichen Inspiration durch ein langes Glasrohr exspirieren; gegen Ende dieser Exspiration wird nahe dem Munde eine Luftprobe entnommen, welche nach den Angaben von Haldane und Pristley die Zusammensetzung der Alveolarluft aufweisen soll.

Der Stoffwechselversuch.

Nach dem Douglas-Haldaneschen Verfahren wird sowohl der Sauerstoffverbrauch, als auch die Kohlensäureabgabe bestimmt und daraus der respiratorische Quotient berechnet; die Inspiration erfolgt dabei von der atmosphärischen Luft aus, die Exspirationsluft wird in einem etwa 100 Liter fassenden evakuierten Gummisack aufgefangen; In- und Exspiration sind durch entsprechende Ventilstellung voneinander trennbar; durch Analyse der Exspirationsluft wird der Sauerstoffgehalt und Kohlensäuregehalt derselben festgestellt, durch Entleerung des Gummiballons in eine Gasuhr, wodurch die gesamte Exspirationsmenge erfaßt wird, wird das Atemvolumen bestimmt und so die Berechnung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureabgabe ermöglicht.

Die Sauerstofftotalkapazität des Blutes.

Diese wird durch Gasanalyse mittels des Haldaneschen Apparates festgestellt. Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes kann entweder durch Untersuchung des Sauerstoffgehalts des Blutes der Arteria radialis (Arterienpunktion) ermittelt werden oder durch Berechnung aus der Sauerstoffspannungskurve und der — nach dem Haldane-Pristleyschen Verfahren bestimmten — Sauerstoff- und Kohlensäurespannung. Der Berechnung des Sauerstoffgehalts des venösen Blutes liegt folgende Überlegung zugrunde, welche wir an Hand eines Beispiels erörtern wollen: Wenn die Gesamtsauerstoffbindung (mittels Blutgasanalyse bestimmt) z. B. 17 ccm pro 100 ccm Blut beträgt und der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes 95% der Totalkapazität ausmacht, so wird das arterielle Blut 16,15 ccm Sauerstoff in 100 enthalten. Der respiratorische Quotient, welcher nach dem obigen Verfahren ermittelt wurde, betrage in unserem Beispiel 0,8 und die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes (nach Haldane-Pristley bestimmt) 40 mm Hg; wenn nun der gesamte Sauerstoff des arteriellen Blutes bei einem respiratorischen Quotienten von 0,8 verbraucht worden wäre, müßten 16,15 . 0,8 Volumprozente Kohlensäure gebildet worden sein, das sind 12,92 Volumprozent. Der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes müßte in unserem Falle somit um 12,92 Volumprozent höher liegen als der des arteriellen Blutes; da das arterielle Blut (bei der festgestellten Kohlensäurespannung von 40 mm Hg) — wie aus der Spannungskurve zu ersehen ist — 52 Volumprozent Kohlensäure enthält, so beträgt der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes: 52 + 12,92, das sind also 64,92 Volumprozent (s. Abb. 7).

Wenn der gesamte Sauerstoff des venösen Blutes verbraucht worden wäre, so müßte der dem Kohlensäuregehalte von 64,92 Volumprozent entsprechende Punkt der Spannungskurven auf der Spannungskurve II (Abb. 7) liegen, das ist auf der Spannungskurve des vollständig reduzierten Blutes; der arterielle Punkt liegt bei einem Kohlensäuregehalte

von 52 Volumprozent auf der Kohlensäurespannungskurve I, das ist auf der Kohlensäurespannungskurve des sauerstoffgesättigten Blutes. Es ist leicht einzusehen, daß sowohl der Kohlensäureanstieg des Blutes als auch der Sauerstoffabfall desselben auf der Verbindungslinie zwischen dem arteriellen (A) und dem venösen Punkte (B) der Spannungskurven verzeichnet sein muß. Die Linie A-B stellt somit die Kohlensäurespannungskurve des Blutes „innerhalb des Kreislaufs selbst" unter dem Einflusse der Sauerstoffaufnahme bzw. des Sauerstoffverlustes dar.

Die venöse Kohlensäurespannung, welche nach der oben beschriebenen Versuchsanordnung von Christiansen, Douglas und Haldane zu ermitteln ist, beträgt in unserem Beispiel 44 mm Hg. Bei Benutzung der Spannungslinie A-B läßt sich der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes mit 55 Volumprozent berechnen. Der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes ist somit um 3 Volumprozente höher als der des arteriellen Blutes (der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes betrug 52 Volumprozent).

Wenn der gesamte Sauerstoff des arteriellen Blutes verbraucht worden wäre, müßte — wie bereits ausgeführt wurde — das venöse Blut um 12,92 Volumprozent reicher an Kohlensäure geworden sein; da jedoch der Kohlensäureanstieg nur $\frac{3,0}{12,92} \cdot 100 = 23,3$ Prozent jener Kohlensäurevermehrung beträgt, die das völlig sauerstofffreiwerdende Blut hervorgerufen haben würde, so kann das Blut bloß 23,3 Prozent seines Sauerstoffes verloren haben; die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes beträgt somit 76,8 Volumprozent.

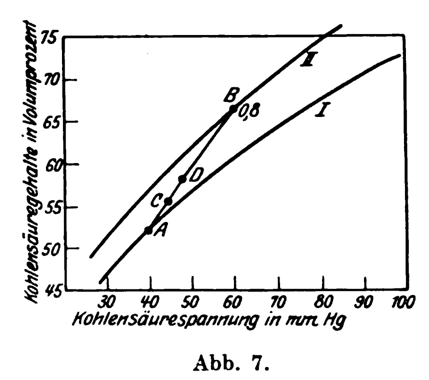


Abb. 7.

Auf diese Weise kann der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes berechnet werden, aber er kann — wie bereits erwähnt — auch aus der Kohlensäurespannung des sauerstoffgesättigten venösen Blutes errechnet werden.

Die Kohlensäurespannung des venösen Blutes nach der Sauerstoffsättigung (bestimmt nach der oben angegebenen Methode) beträgt in unserem Beispiele 46 mm Hg; aus derselben läßt sich die „wahre" Kohlensäurespannung des venösen Blutes, das ist diejenige Kohlensäurespannung, welche dem tatsächlichen Sauerstoffgehalte des venösen Blutes entspricht, auf folgende Weise berechnen: Der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes nach der Sauerstoffsättigung beträgt bei 46 mm Hg Spannung 54 Volumprozent (aus der Spannungskurve I ermittelt) und ist somit um 2 Volumprozent höher als der des arteriellen Blutes; wenn die bestimmte Kohlensäurespannung (46 mm Hg) dem venösen Blute vor der Sauerstoffsättigung entsprochen haben würde, so müßte der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes 56 Volumprozent betragen (der Kohlensäuregehalt muß in diesem Falle aus der Spannungslinie A-B, auf welcher der venöse Punkt liegen muß, berechnet werden). Hier wäre der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes um $56 - 52 = 4$ Volumprozent höher als der des arteriellen Blutes.

Die Kohlensäurespannung des sauerstoffgesättigten venösen Blutes ist um (46—40 mm Hg) 6 mm Hg geringer als die arterielle Kohlensäurespannung; in dem gleichen Ausmaße wie der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes größer wird, nimmt bei ein und derselben Kohlensäurespannungskurve des Blutes die Kohlensäurespannung ab. Die Zahl, welche die Differenz zwischen der arteriellen Kohlensäurespannung und der „wahren" venösen Kohlensäurespannung vor der Sauerstoffsättigung angibt, wird sich somit um genau den gleichen Betrag verringern müssen, um welchen die Unterschiedsgröße zwischen dem Kohlensäuregehalte des arteriellen und des venösen Blutes nach der Sauerstoffsättigung zunimmt.

Die Differenz der Kohlensäurespannungen zwischen arteriellem und venösem Blute beträgt — wie bereits angeführt wurde — 6 mm Hg, die „wahre" Differenz wird sonach $6 . 2 : 4$ mm Hg betragen, also 3 mm Hg. Die venöse Kohlensäurespannung beläuft sich demnach auf $40 + 3 = 43$ mm Hg.

Aus der solchermaßen ermittelten venösen Kohlensäurespannung kann nun in der

gleichen Weise wie aus der „direkt" bestimmten der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes berechnet werden.

Das **Minutenvolumen** wird dann nach der Fickschen Formel aus dem Sauerstoffgehalt des arteriellen und des venösen Blutes sowie aus dem Sauerstoffverbrauche berechnet.

Christiansen, Douglas und Haldane haben mit dieser Methode bei einigen normalen Versuchspersonen Bestimmungen des Minutenvolumens vorgenommen und dabei als Durchschnittswerte für das Ruheminutenvolumen 5–6 Liter erhalten.

Eppinger und seine Mitarbeiter überprüften diese Methode an einer beträchtlichen Zahl von Fällen und fanden, daß bei Verwendung derselben wohl übereinstimmende Werte für die venöse Kohlensäurespannung (bei „direkter" Bestimmung derselben) erhalten werden, daß aber die ermittelten Werte für die arterielle Kohlensäurespannung, deren Bestimmung ja zur Errechnung des Sauerstoffgehalts des venösen Blutes gleichfalls erforderlich ist, nicht unbedingt zuverlässig sind. Die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes ist anscheinend großen Schwankungen unterworfen, welche vor allem durch die Änderung der Respiration verursacht sein mögen; aus diesem Grunde erweist sich die Anwendung der Haldaneschen Methode der Minutenvolumbestimmung schon unter physiologischen Bedingungen schwierig, bei pathologischen Respirations- bzw. Zirkulationsverhältnissen versagt sie aber, weil – wie Kornfeld nachweisen konnte — die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes mittels der Haldane-Pristleyschen Methode nicht bestimmt zu werden vermag (es ergeben sich Fehler bis zu 50%).

Methode von Eppinger, v. Pap und H. Schwarz.

Diese Methode setzt sich aus vier Teilversuchen zusammen, nämlich

1. aus der Bestimmung der venösen Kohlensäure- und Sauerstoffspannung,
2. aus der Bestimmung des Sauerstoffgehalts des arteriellen Blutes,
3. aus der Feststellung des Sauerstoffverbrauchs mittels der von Krogh angegebenen Methode und
4. aus der Bestimmung der Dissoziationskurven des Oxyhämoglobins.

Der Gang der Untersuchung ist folgender:

1. Bestimmung der venösen Sauerstoff- und Kohlensäurespannung.

Die Untersuchung der venösen Gasspannung ist — worauf wir bereits des öfteren verwiesen haben — mit einer Reihe nicht unerheblicher Schwierigkeiten verbunden. Eine Methode, welche exakte Werte für die venöse Gasspannung zu liefern imstande wäre, müßte unseres Erachtens folgenden Anforderungen gerecht werden können: Der Ausgleich der Lungenluft mit dem venösen Blute muß sehr rasch vonstatten gehen (innerhalb der halben Kreisumlaufzeit), wenn anders das arterielle Blut keine abnorme Zusammensetzung erleiden soll; ferner muß die Lungenluftmischung homogen sein; auch muß die Möglichkeit vorliegen, mit Sicherheit festzustellen, ob die gefundenen Gasspannungen dem venösen Blute auch tatsächlich vollkommen entsprechen; für die Verwendbarkeit einer solchen Methodik innerhalb eines großen Anwendungsbereiches ist auch die Erfüllung der Vorbedingung nötig, daß diese Methode einerseits an weniger eingeübten Versuchspersonen und andererseits auch bei pathologischen Kreislaufverhältnissen durchführbar sei.

Zwischen verschiedenen Gasspannungen wird — wie bereits ausgeführt wurde — um so eher ein Gleichgewichtszustand eintreten, je geringer der Spannungsunterschied

der betreffenden Gase ist. Eppinger, v. Pap und Heinrich Schwarz bedienten sich daher der von Christiansen, Douglas und Haldane angegebenen Methode zur Bestimmung der venösen Kohlensäure- und Sauerstoffspannung, und zwar in folgender Weise:

Ein Spirometer wird genau geeicht, so daß es unter Kontrolle eines seitlich angebrachten Eichungsmaßstabes leicht mit einer Gasmischung von gerade gewünschter perzentueller Zusammensetzung gefüllt werden kann; an das Spirometer ist ein Rohr angesetzt, welches ein Inspirationsventil und zwei hintereinander geschaltete Dreiweghähne

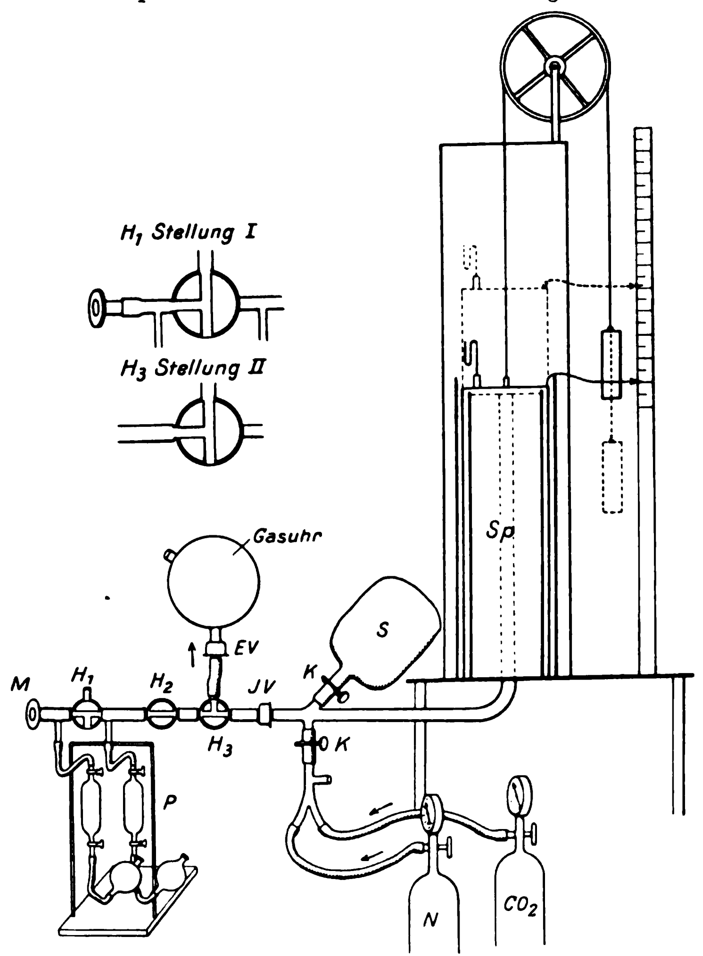


Abb. 8.

M Mundstück. H_1, H_2 und H_3 Hähne. P Glasgefäße zur Entnahme der Luftproben. EV Exspirationsventil. IV Inspirationsventil. K Klemmen zum Abschließen der Gummischläuche. S Gummisack (als Vorrichtung für Luftmischung). Sp Spirometer. N Stickstoffbombe. CO_2 Kohlensäurebombe.

aufmontiert hat; der näher der Versuchsperson befindliche Dreiweghahn ist mit einem Glasrohr verbunden, über welches ein Kautschukmundstück gestülpt werden kann; durch zwei an dem Verbindungsrohre angebrachte sehr kleinkalibrige Röhrchen ist eine Verbindung mit zwei Luftauffanggefäßen gegeben, welch letztere vor Beginn des Versuchs mittels einer Wasserstrahlpumpe evakuiert wurden. Diese Anordnung ermöglicht es, die Luftproben ganz nahe dem Munde der Versuchsperson zu entnehmen und in den evakuierten Glasgefäßen unter Quecksilber aufzufangen. Der näher dem Spirometer befindliche Dreiweghahn steht durch ein mit einem Exspirationsventil versehenen Rohr mit einer kleinen

Gasuhr in Verbindung, so daß das Volumen der exspirierten Luft abgelesen werden kann. Apparatur siehe Abb. 8.

Der Gang des Versuchs ist folgender:

Die Luftauffanggefäße (P) werden evakuiert, das Spirometer (Sp) mit einer Gasmischung gefüllt, welche annähernd die zu erwartende venöse Gasspannung besitzt; die Versuchsperson, die einige Zeit vor dem Versuche in absoluter Ruhe verharren mußte, nimmt das Mundstück (M) in den Mund, und zwar derart, daß weder bei der Ein- noch bei der Ausatmung Luft außerhalb des Mundstücks streichen kann, dann wird die Nase mit einer Klemme gut verschlossen. Zunächst respiriert die Versuchsperson die gewöhnliche Luft des Untersuchungsraums (der Dreiweghahn H_1 hat die Stellung I), nach einigen normalen Respirationen wird der Dreiweghahn H_1 unmittelbar nach einer mitteltiefen Exspiration in eine solche Stellung gebracht, daß die Verbindung der Versuchsperson mit dem Spirometer hergestellt ist; der Untersuchte atmet nun drei Inspirationen aus dem Spirometer, während die Exspirationsluft auf dem Wege über das Exspirationsventil (EV) durch die Gasuhr nach außen streicht (die Stellung des Hahnes H_1 ist dabei so wie an der Gesamtapparatur in Abb. 8 angegeben, ebenso ist Hahn H_2 in der an der Gesamtapparatur auf Abb. 8 wiedergegebenen Stellung); nach der dritten Inspiration wird die Verbindung zwischen Versuchsperson und Spirometer gesperrt (der Hahn H_2 wird in Stellung II gebracht), die Versuchsperson muß jetzt den Atem anhalten, und zwar etwa 2 Sekunden lang, sodann etwa 1200 ccm exspirieren (Volumen ist an der Gasuhr abzulesen), den Atem dann weiter etwa 5 Sekunden anhalten und schließlich maximal exspirieren; von der ersten und von der zweiten Exspiration wird je eine Luftprobe entnommen; es ist darauf zu achten, daß zwischen den beiden Exspirationen nicht etwa inspiriert werde! Die Luftproben sollen erst gegen Ende der jeweiligen Exspiration entnommen werden.

Ergibt die Analyse der beiden Luftproben eine gute Übereinstimmung derselben, so ist die Annahme berechtigt, daß ein Gleichgewichtszustand der Lungenluft mit dem venösen Blute eingetreten ist, da ja während des Atemstillstandes von ungefähr 5 Sekunden das Blut weder Sauerstoff aufgenommen noch Kohlensäure abgegeben hat; die „Lungenluftmischung“ kann hier als praktisch homogen angesehen werden, da die bei verschiedenen Exspirationstiefen entnommenen Luftproben sonst nicht gleichartig sein könnten.

Wie durch eine große Reihe von Versuchen festgestellt werden konnte, kommt es bei dieser Versuchsanordnung leicht zu einem Gleichgewichtszustande zwischen Lungenluft und venösem Blute, wenn die Spirometerluft die „richtige“ Zusammensetzung hat, d. h. sich nicht wesentlich von den zu vermutenden venösen Gasspannungen unterscheidet. Durch die drei Mischrespirationen wird die Lungenluft dem venösen Blute rasch genähert, so daß während der Zeit des Atemstillstandes ein völliger Ausgleich der Spannungsunterschiede erfolgen kann. Man muß natürlich damit rechnen, daß nicht gleich bei dem ersten jeweils vorgenommenen Versuche der erstrebte Gleichgewichtszustand zwischen Einatmungsluft und venösem Blute erzielt wird; da muß eben die Untersuchung so lange mit geänderten Mischungen der Spirometerluft fortgesetzt werden, bis die optimale Gasmischung gefunden wurde; wenn man die für die betreffende Versuchsperson geeignete Luftmischung ausfindig gemacht hat, dann führen die mit dieser Luftmischung unternommenen Versuche zu sehr gut übereinstimmenden Untersuchungsresultaten. An einem Beispiele unserer Versuchsreihen sei das Ausfindigmachen der geeigneten Spirometerluftmischung und die dann erzielte Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse illustriert:

Versuchsperson A	Spirometerluft	Sauerstoff I. Probe	Sauerstoff II. Probe	Kohlensäure I. Probe	Kohlensäure II. Probe
Versuch I . . .	etwa 4,2% O_2 etwa 6,5% CO_2	5,7%0	6,26%	5,50%	5,76%
Versuch II . . .	etwa 4,0% O_2 etwa 6,7% CO_2	6,35%	5,52%	5,78%	5,98%
Versuch III . .	etwa 3,7% O_2 etwa 7,0% CO_2	5,12%	5,18%	6,06%	5,99%
Versuch IV . .	etwa 3,7% O_2 etwa 7,0% CO_2	5,14%	5,17%	6,01%	5,97%

Wie an diesem Beispiel ersichtlich ist, muß — wenn die erste Probe z. B. einen höheren Sauerstoffgehalt aufweist als die zweite Probe — der Sauerstoffgehalt der Spirometerluft vermindert werden, weil während des Atemstillstandes hier Sauerstoff vom Blute aufgenommen werden konnte; ist hingegen der Sauerstoffgehalt der ersten Probe geringer als der der zweiten, so muß der Sauerstoffgehalt der Spirometerluft vergrößert werden, wenn sie mit dem venösen Blute in Gleichgewicht gelangen soll.

Verwendet man bei ein und derselben Versuchsperson stets perzentuell vollkommen gleiche Atemgemische der optimalen Zusammensetzung, so stimmen die Untersuchungsergebnisse zumeist genau überein, wie sich aus den von Eppinger und seinen Mitarbeitern angeführten Tabellen ergibt.

2. Bestimmung des Sauerstoffgehalts des arteriellen Blutes.

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes kann aus der arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäurespannung und aus der Sauerstoffsättigungskurve berechnet werden (Verfahren nach Haldane - Pristley). Da dieses Verfahren jedoch — wie bereits erwähnt wurde — störende Fehler ergeben kann, erweist es sich zweckmäßig, den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes direkt zu bestimmen (Blutgasanalyse des der Arteria radialis durch Punktion entnommenen Blutes).

3. Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs.

Derselbe wurde von Eppinger, v. Pap und H. Schwarz nach der von Krogh angegebenen Methode ermittelt, welche bei dem Vorzuge leichter Handhabung den gasanalytischen Methoden an Genauigkeit nicht nachsteht.

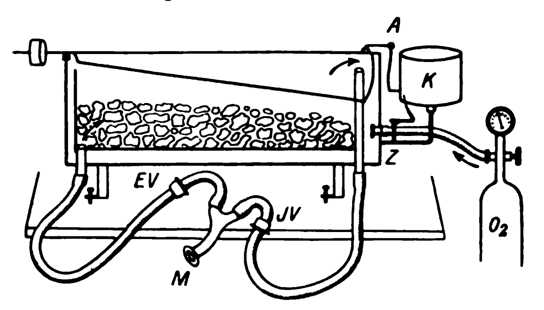


Abb. 9. Kroghscher Apparat.

M Mundstück. JV Inspirationsventil. EV Exspirationsventil. A Atemvolumschreiber. Z Zeitschreiber. K Kymographion. O_2 Sauerstoffbombe. Das Original Kroghsche Spirometer wird von Castagna (Universitätsmechaniker) in Wien hergestellt.

Der Kroghsche Apparat (s. Abb. 9) besteht aus einem Spirometer, welches mittels eines leichten, auf zwei Stahlspitzen schwingenden Deckels abgeschlossen ist; der Deckel des Spirometers trägt einen Schreibhebel, welcher die Volumschwankungen des Spirometers auf einem Kymographion registriert.

Das Spirometer wird mit Sauerstoff gefüllt, die Versuchsperson respiriert dann bei geschlossener Nase etwa 15 Minuten lang mittels des Spirometers. Die Trennung der Einatmungsluft von der Ausatmungsluft, welche durch einen im Spirometer befindlichen Natronkalkbehälter streicht, erfolgt durch entsprechende Ventile (IV Inspirations- und EV Exspirationsventil). Da die ausgeatmete Kohlensäure von dem Natronkalk absorbiert wird, verringert sich das Luftvolumen des Spirometers entsprechend dem Sauerstoffverbrauche der Versuchsperson; die Volumabnahme wird durch den Schreibhebel auf dem Kymographion verzeichnet; die Versuchsdauer wird gleichfalls auf dem Kymographion registriert.

Die einzelnen Exspirationspunkte der Respirationskurve werden durch eine Linie miteinander verbunden und aus der Neigung dieser Verbindungslinie zur horizontalen Grundlinie kann — wenn das Spirometer zuverlässig geeicht ist — der Sauerstoffverbrauch während der Dauer des Respirationsversuchs direkt abgelesen werden.

Der Einfachheit halber sei die Berechnung einer solchen Kurve an einem Beispiele demonstriert (schematische Darstellung Abb. 10).

Die Temperatur betrage in diesem speziellen Falle z. B. 24° C, der Barometerstand 740 mm Hg, der zur Berechnung verwendete Teil der Kurve umspanne die Dauer von 82 Sekunden, die mit dem — für das geeichte Spirometer hergestellten — Maßstabe sich ergebende Höhe der vertikalen Kathete des für den Neigungswinkel konstruierten Drei-

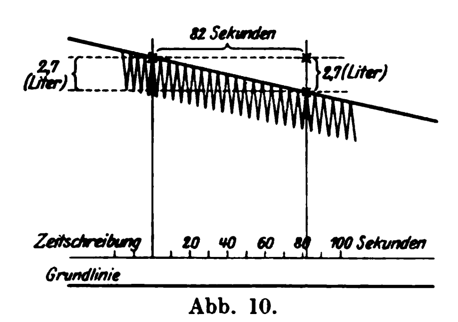


Abb. 10.

eckes sei 2,7 (bedeutet Liter); nach der Formel Sauerstoffverbrauch per 60 Sekunden (1 Minute) $= \frac{2{,}7 \cdot 60}{81 \cdot K}$ vorgenommene Berechnung (von 0° C und 760 mm Hg auf 24° C und 740 mm Hg = K umgerechnet) ergibt:

log 2,7	43 136
+ log 60	77 815
	20 951
— log 82	91 381
	29 570
+ K (24° C, 740 mm Hg) . .	93 757
	23 327 = 171,1 ccm Sauerstoffverbrauch per Min.

4. Die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins.

Die Reaktionsgeschwindigkeit, mit welcher die Bildung des Oxyhämoglobins aus seinen Komponenten (Hämoglobin + Sauerstoff) vor sich geht, ist sowohl der molekularen Konzentration des Sauerstoffs als auch der molekularen Konzentration des Hämoglobins direkt proportional (Gesetz von Guldberg und Waage). Diese Gesetzmäßigkeit wird durch folgende Gleichung veranschaulicht:

Gleichung I: $k_1 \cdot C_{Hgb} \cdot C_{O_2} = G_1$.

In dieser Gleichung bedeutet k_1 eine Konstante, C_{Hgb} die molekulare Konzentration des Hämoglobins, C_{O_2} die Konzentration des Sauerstoffs und G_1 die Reaktionsgeschwindigkeit.

Die chemische Reaktion: Hämoglobin + Sauerstoff = Oxyhämoglobin ist jedoch ein reversibler Prozeß, d. h. das Oxyhämoglobin zerfällt unter Bildung von Hämoglobin und Sauerstoff. Die Geschwindigkeit des Oxyhämoglobinzerfalls — in analoger Weise wie dies bei der Oxyhämoglobinbildung der Fall ist — geht aus folgender Gleichung hervor:

Gleichung II: $k_2 \cdot C_{O_2Hgb} = G_2$.

In dieser Gleichung ist k_2 eine Konstante. C_{O_2Hgb} gibt die molekulare Konzentration des Oxyhämoglobins und G_2 die Reaktionsgeschwindigkeit an.

Sowohl die Oxyhämoglobinbildung wie auch der Zerfall desselben gehen gleichzeitig und unabhängig voneinander vor sich, bis sich schließlich ein Gleichgewichtszustand zwischen den beiden Phasen der Reaktion eingestellt hat. Wenn ein solcher Gleichgewichtszustand eingetreten ist, muß die Geschwindigkeit der Oxyhämoglobinbildung der Geschwindigkeit des Oxyhämoglobinzerfalls gleich sein.

Wenn man in der Gleichung I und II die Werte G_1 und G_2 gleichsetzt, so erhält man die Gleichung des chemischen Gleichgewichts der Reaktion Oxyhämoglobin + Sauerstoff.

Eliminiert man aus der Gleichung I und II die für das chemische Gleichgewicht einander gleichenden Werte von G_1 und G_2, so resultiert die Gleichgewichtsgleichung:

Gleichung III: $k_1 \cdot C_{Hgb} \cdot C_{O_2} = k_2 \cdot C_{O_2Hgb}$.

Die molekulare Konzentration des Sauerstoffs in einer Flüssigkeit kann nach physikalischen Gesetzmäßigkeiten, in deren genauere Besprechung hier einzugehen sich erübrigt, durch folgende Gleichung angegeben werden:

Gleichung IV: $C_{O_2} = \frac{p \cdot \alpha}{760}$.

In dieser Gleichung bedeutet p den Sauerstoffpartialdruck, α gibt den Absorptionskoeffizienten des Sauerstoffs, welcher der Temperatur der Flüssigkeit entspricht, an.

Wenn man den aus der Gleichung IV hervorgehenden Wert der molekularen Konzentration des Sauerstoffs $\left(\frac{p \cdot \alpha}{760}\right)$ in die Gleichung III einsetzt, so ergibt sich:

$$k_1 \cdot C_{Hgb} \cdot \frac{\alpha}{760} \cdot p = k_2 \cdot C_{O_2Hgb}.$$

Dividiert man diese Gleichung durch k_2, so erhält man die

Gleichung V: $\left(\frac{k_1}{k_2} \cdot \frac{\alpha}{760}\right) \cdot p \cdot C_{Hgb} = C_{O_2Hgb}$.

Faßt man alle Konstanten dieser Gleichung zur „Gleichgewichtskonstante" K zusammen: $K = \left(\frac{k_1}{k_2} \cdot \frac{\alpha}{760}\right)$, so gilt für das Gleichgewicht die

Gleichung VI: $K \cdot p \cdot C_{Hgb} = C_{O_2Hgb}$.

Wenn wir die Konzentration des reduzierten Hämoglobins (C_{Hgb}) und des Oxyhämoglobins (C_{O_2Hgb}) in Prozenten des gesamten Sauerstoffbindungsvermögens ausdrücken, so muß $C_{O_2Hgb} = 100 - C_{Hgb}$.

Durch Einsetzen des Wertes $100 - C_{Hgb}$ für C_{O_2Hgb} in die Gleichung VI ergibt sich die Formel $K \cdot p \cdot C_{Hgb} = 100 - C_{Hgb}$ und durch Umwandlung derselben die

Gleichung VII: $\left(p + \frac{1}{K}\right) \cdot C_{Hgb} = \frac{100}{K}$.

Setzen wir in der Gleichung VII für $p + \frac{I}{K}$ den Wert x und für C_{Hgb} den Wert y ein, so ergibt sich für $x \cdot y = \frac{100}{K}$. Das Produkt $x \cdot y$ ist somit ein konstanter Wert, den wir mit „a" bezeichnen wollen. Die Kurve, welche wir aus dieser vom Massenwirkungsgesetze abgeleiteten Gleichung $x \cdot y = a$ erhalten, wenn man die Variable x als Abscisse und die Variable y als Ordinate aufzeichnet, zeigt den Verlauf einer Hyperbel (s. Abb. 11). Natürlich erhält man bei verschiedenen Werten für K bei verschiedenen Temperaturen u. dgl. auch voneinander sich unterscheidende Hyperbeln.

Abb. 11.

Hüfner, welcher als erster das Verhalten der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins untersuchte, legte seinen Betrachtungen in ähnlicher Weise wie es hier besprochen wurde, das Massenwirkungsgesetz zugrunde; er fand in chemisch reinen Hämoglobinlösungen auch tatsächlich Sauerstoffdissoziationskurven, welche dem Massenwirkungsgesetze entsprechen und einen hyperbolischen Verlauf zeigen.

Bei Nachprüfung der Hüfnerschen Beobachtungen fand Bohr, welcher mit Hämoglobinlösungen arbeitete, die durch Waschen und Hämolyse der Erythrocyten erhalten worden waren, Sauerstoffdissoziationskurven, welche von den Hüfnerschen nicht unbedeutend abwichen (s. Abb. 11). Bohr erklärt diese Unstimmigkeit damit, daß beim Zerfall des Oxyhämoglobins eine

Spaltung des Hämoglobins selbst in Globin und Hämatin auftritt und daß solcherweise die Kurve einen anderen Verlauf zeigen muß als es dem Massenwirkungsgesetze entspricht.

Hardy wies als erster auf die Bedeutung der Elektrolyte für den Verlauf der Sauerstoffdissoziation hin; er beobachtete an Hämoglobinlösungen, welche aus Erythrocyten nach der Dialyse gewonnen wurden, Dissoziationskurven, welche nahezu vollständig jenen glichen, die Hüfner erhalten hatte. Die Kurven des nichtdialysierten Hämoglobins zeigten hingegen einen den Bohrschen Kurven völlig gleichen Verlauf.

Der Einfluß der Kohlensäurespannung des Blutes auf die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins wurde von Bert sowie von Bohr, Krogh und Hasselbalch u. a. eingehend untersucht. Die genannten Autoren konnten feststellen, daß die Dissoziationskurven bei verschiedenen Kohlensäurepartialdrucken einen wesentlich verschiedenen Verlauf haben. Die genaue Kenntnis dieser Verhältnisse danken wir insbesondere den Arbeiten von Barcroft, Hill, Peters und ihrer Mitarbeiter; in zahlreichen Versuchsreihen wurde der Einfluß der Salze, der Acidität und anderer Faktoren auf die Dissoziationskurve durchgeprüft, wobei es sich herausstellte, daß unter gleichartigen physikalischen Bedingungen (gleiche Temperatur) die Sauerstoffdissoziation von der Kohlensäurespannung, der Acidität und dem Verhalten der Elektrolyte abhängig ist; wenn wir uns die Frage vorlegen, auf welche Weise denn überhaupt ein von dem theoretisch errechneten sich unterscheidender Verlauf der Sauerstoffspannungskurve zustande kommen könne, so hat die Überlegung von vorneherein die größte Wahrscheinlichkeit für sich, daß dies nur dadurch möglich sei, daß die Gleichung: „ein Molekül Hämoglobin + ein Molekül Sauerstoff = ein Molekül Oxyhämoglobin", welche Gleichung — unseren früheren Ausführungen gemäß — der Berechnung zugrunde gelegt wurde, nicht unter allen Umständen das Verhalten der Reaktion: „Hämoglobin + Sauerstoff = Oxyhämoglobin" de facto darstellt; für den Fall, daß sich die Sauerstoffbindung des Hämoglobins ändert, indem z. B. 2 Moleküle Sauerstoff für die Bindung eines Moleküls Hämoglobin notwendig werden, muß sich auch die Dissoziationskurve in einer dem Massenwirkungsgesetze entsprechenden Weise ändern.

A. V. Hill vertritt die Meinung, daß unter dem Einflusse der verschiedenen Elektrolyte eine Aggregation der Hämoglobinmoleküle erfolgt, so daß eine größere Anzahl von Hämoglobinmolekülen für die Bindung eines einzigen Sauerstoffmoleküls notwendig ist. Wenn sich nur ein einziges Molekül Hämoglobin mit einem Molekül Sauerstoff zu Oxyhämoglobin verbindet, so entspricht dem chemischen Gleichgewichte dieser Reaktion — wie bereits ausgeführt wurde — die Gleichung VII: $\left(p + \frac{1}{K}\right) \cdot C_{Hgb} = \frac{100}{K}$.

Wenn man in dieser Gleichung an Stelle des Sauerstoffdrucks p den Wert x und an Stelle des reduzierten Hämoglobins „100 — Oxyhämoglobin" einsetzt, wobei das Oxyhämoglobin mit y bezeichnet werden soll, so erhält man die

$$\text{Gleichung VIII: } \frac{y}{100} = \frac{K \cdot x}{1 + K \cdot x} \quad \text{oder: } \frac{1}{K} = \frac{x(100 - y)}{y}.$$

Sind aber n Moleküle Sauerstoff für die Bindung eines Moleküls Hämoglobin notwendig, so entspricht dem chemischen Gleichgewichte dieser Reaktion — wie aus dem Massenwirkungsgesetze berechnet werden kann — die

$$\text{Gleichung IX: } \frac{y}{100} = \frac{K \cdot x^n}{1 + K \cdot x^n} \quad \text{oder: } \frac{1}{K} = \frac{x^n(100 - y)}{y}.$$

Diese Gleichung wird als „Hillsche Formel" bezeichnet.

Zur Erläuterung der Ableitung der Hillschen Formel aus der Gleichung VIII sei hinzugefügt, daß die molekulare Konzentration eines Gases bei konstanter Temperatur nach dem Gesetze von Avogadro dem Drucke des betreffenden Gases proportional ist und daß nach dem Massenwirkungsgesetze die Erhöhung der molekularen Konzentration auf das n-fache eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit gleichfalls auf das n-fache zur Folge hat.

Aus den Arbeiten von Barcroft, Hill, Peters u. a. geht hervor, daß die Konstante der Dissoziationskurve K bei ein und demselben Versuchsindividuum bei gleicher Wasserstoffzahl des Blutes und bei gleichartigen physikalischen Bedingungen eine konstante Größe darstellt. Jede Änderung der Wasserstoffzahl des Blutes bewirkt eine Änderung der Dissoziationskonstante; das gesetzmäßige Verhalten der Gleichgewichtskonstante K zur Wasserstoffzahl des Blutes wurde von Barcroft und Peters eingehend studiert und

kann in der „Peters - Barcroftschen Kurve" veranschaulicht werden, auf deren nähere Besprechung wir weiter unten eingehen wollen.

Der Exponent der Hillschen Formel wurde von einer Reihe von Autoren als konstant befunden und beträgt 2,2 bis 2,5.

Der Berechnung des Exponenten liegen folgende Erwägungen zugrunde: Da die Konstante K bei gleichbleibender Wasserstoffzahl des Blutes unverändert bleibt, so muß die Dissoziationskonstante bei jeder bestimmten Kohlensäurespannung und konstanter Wasserstoffzahl unveränderlich sein. Wenn man das Blut bei verschiedener Sauerstoffspannung und gleicher Kohlensäurespannung der „Schüttelluft" mit Sauerstoff sättigt, so erhält man zwei Punkte der Dissoziationskurve, deren Konstante K gleich ist, wogegen die Sauerstoffspannung und auch die Sauerstoffsättigung des Blutes entsprechend den Sauerstoffpartialdrucken der Schüttelluft verschieden sind (siehe „Gasanalytik": Über die Bestimmung der „Sauerstoff- und Kohlensäurespannungskurven des Blutes"). Wenn man nun die den beiden bestimmten Punkten der Spannungskurve entsprechenden Werte für die Sauerstoffspannung (x) und für die Sauerstoffsättigung (y) in die Hillsche Formel einsetzt, so erhält man eine Gleichung mit 2 Unbekannten, d. i. „K" und „n", aus welchen sowohl die Dissoziationskonstante der Spannungslinie als auch des Exponenten in einfacher Weise berechnet werden kann.

Abb. 12.

Der Exponent n ist bei jeder Wasserstoffzahl des Blutes stets der gleiche, wie aus einer großen Reihe von Untersuchungen von Douglas, Barcroft, Zuntz, Haldane, Hill u. a. hervorgeht. Dieses Faktum ist deshalb von außerordentlicher Wichtigkeit, weil dadurch die Berechnung der Hillschen Formel wesentlich vereinfacht ist. Untersuchungen von Henderson, von Barcroft, Bock und Hill ebenso wie eigene Beobachtungen ergaben, daß die Dissoziationskonstante des Oxyhämoglobins in einfacher Proportion zur Kohlensäurespannung des Blutes stehe. Wenn man die Werte von $\frac{1}{K}$ als Ordinate und die Kohlensäurespannungen, welche diesen Konstanten entsprechen, als Abscisse wählt, so erhält man eine nahezu gerade Linie, welche bei ein und derselben Wasserstoffzahl des Blutes das Verhalten von $\frac{1}{K}$ zur Kohlensäurespannung der betreffenden Versuchsperson darstellt. Dieser Beziehung kann man sich mit Vorteil für die Berechnung der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins bei verschiedenen Kohlensäurespannungen bedienen (s. Abb. 12).

Man braucht nur etwa 3 Punkte bei verschiedenen Kohlensäurespannungen zu bestimmen und die entsprechenden Werte für die Konstante zu berechnen, um die Werte für $\frac{1}{K}$ sowie die betreffenden Kohlensäurespannungen auf die beschriebene Weise in einem Diagramm einzuzeichnen; aus diesem Diagramm können dann die Konstanten für jede Kohlensäurespannung abgelesen werden.

Zur deutlicheren Veranschaulichung sei hier ein spezielles Beispiel einer derartigen Berechnung angeführt:

Nachdem das der Vene entnommene Blut defibriniert worden ist (andauerndes Schlagen des Blutes mit einem Glasstabe), werden etwa 5 ccm desselben in den „Saturator" gegeben, dann ein Gasgemisch bestimmten Sauerstoff- und Kohlensäuregehaltes durchgeleitet und durchschüttelt; die Zusammensetzung der Schüttelluft und der Sauerstoffgehalt des Blutes wird mittels Analyse genau festgestellt; ebenso werden weitere 5 ccm Blut in einem anderen Saturator mit einem Gasgemische anderen Sauerstoff- und Kohlensäuregehaltes durchschüttelt, Schüttelluft und Blut gasanalytisch untersucht; auf dieselbe Weise können dann auch noch mehrere verschiedenartig zusammengesetzte Gasgemische als Schüttelluft verwendet werden.

Bei dem hier angeführten Beispiel wurden 3 verschiedene Gasgemische verwendet:

	Schüttelluft	Spannung
Punkt I	4,35% O_2	33,10 mm Hg Sauerstoff
	6,00% CO_2	46,62 mm Hg Kohlensäure
Punkt II	3,94% O_2	30,59 mm Hg Sauerstoff
	7,66% CO_2	59,55 mm Hg Kohlensäure
Punkt III	6,52% O_2	50,67 mm Hg Sauerstoff
	3,90% CO_2	30,32 mm Hg Kohlensäure

In der Hillschen Formel $\frac{y}{100} = \frac{K \cdot x^n}{1 + K \cdot x^n}$ werden nun die Werte für die Sauerstoffsättigung des Blutes (y) und für die Sauerstoffspannung der Schüttelluft (x) eingesetzt und in der Annahme eines Exponenten von 2,5 die Konstanten K_1, K_2 und K_3 berechnet:

$$K_1 = 0{,}000344; \quad \frac{1}{K_1} = 2907.$$

$$K_2 = 0{,}000227; \quad \frac{1}{K_2} = 4402.$$

$$K_3 = 0{,}001200; \quad \frac{1}{K_3} = 833.$$

Die Kurve der Funktion $\frac{1}{K}$ zur CO_2-Spannung ist (Abb. 13):

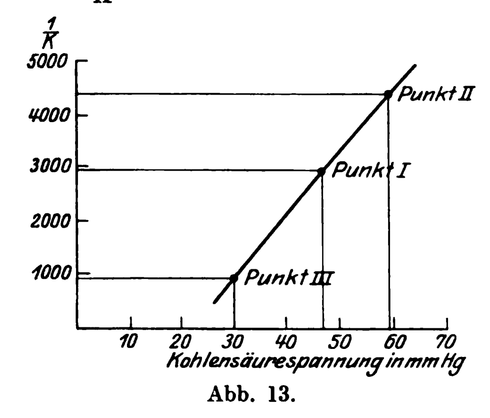


Abb. 13.

Bei einer Kohlensäurespannung von 45,76 mm Hg z. B. ergibt sich aus dem Diagramm für $\frac{1}{K} = 2830$, somit für K: 0,0003533. Die Sauerstoffspannung des Blutes beträgt z. B. 41,33 mm Hg; die Sauerstoffsättigung ergibt sich aus der Gleichung

$$\frac{y}{100} = \frac{0{,}0003533 \,.\, 41{,}33^{2,5}}{1 + 0{,}0003533 \,.\, 41{,}33^{2,5}}.$$

In analoger Weise können die Werte von K für jede beliebige andere Kohlensäurespannung aus dem Diagramm abgelesen werden; aus der Hillschen Formel lassen sich nun bei jeder beliebigen Sauerstoffspannung die Sauerstoffgehalte des Blutes berechnen.

Der Verlauf der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins ist vor allem von dem Verhalten der Wasserstoffzahl des Blutes abhängig; wie wir bereits bemerkten, haben Peters und Barcroft bei ihren Untersuchungen feststellen können, daß die Hillsche Konstante in einer gesetzmäßigen Proportion zur Wasserstoffzahl des Blutes steht. Wenn man die Wasserstoffzahl des Blutes als Ordinate und den Logarithmus der Hillschen Konstante als Abscisse in ein Diagramm einträgt, so erhält man nach übereinstimmenden Versuchen

der genannten Autoren sowie nach Untersuchungen von Hasselbalch u. a. eine gerade Linie, welche das gesetzmäßige Verhalten der Wasserstoffzahl des Blutes zur Dissoziationskonstante veranschaulicht. Die Größe der Hillschen Konstante kann sonach — mit gewissen Einschränkungen — als Maß für die Wasserstoffzahl angesehen werden. Doch darf nicht außer acht gelassen werden, daß auch neutrale Salze, welche keinen meßbaren Einfluß auf die Wasserstoffzahl ausüben, Änderungen der Hillschen Konstante hervorzurufen imstande sind.

Die Dissoziationskurven normaler Versuchspersonen weichen selbst bei völlig gleichartigen Versuchsbedingungen in ihrem Verlaufe deutlich voneinander ab. Untersuchungen von Barcroft, Hill und ihren Mitarbeitern ergaben, daß bei gleicher Wasserstoffzahl des Blutes nicht unerhebliche Abweichungen der Dissoziationskonstanten in Erscheinung treten können; diese scheinbar unerklärlichen Unterschiede der Dissoziationskonstanten ließen den Gedanken aufkommen, daß bei verschiedenen Untersuchungspersonen möglicherweise die chemische Zusammensetzung des Hämoglobins eine verschiedenartige sein könnte; Adair, Barcroft und Bock stellten jedoch fest, daß der chemische Aufbau des Hämoglobins auch bei verschiedenen Personen stets der gleiche ist, so daß diese Annahme zur Erklärung der Unterschiede der Dissoziationskurven nicht herangezogen werden kann. Fußend auf den von Milroy und von Conway beigebrachten Untersuchungsergebnissen, nach welchen die Wasserstoffzahl innerhalb der Erythrocyten höher ist als die Wasserstoffzahl des Plasmas, meint Hill, daß sich zwischen den Ionenkonzentrationen innerhalb der Erythrocyten und des Plasmas ein Gleichgewichtszustand einstellt, welcher als „Donnans Equilibrium" bezeichnet werden kann; je nach dem Verhalten der sauren und basischen Ionen innerhalb der Erythrocyten kann unter der Annahme eines „Donnan-Equilibriums" bei gleicher Wasserstoffzahl des Plasmas immerhin eine Verschiedenheit der Wasserstoffzahl innerhalb der Erythrocyten bestehen; da nun die Dissoziationskurven des Oxyhämoglobins vor allem von der Wasserstoffzahl innerhalb der roten Blutkörperchen abhängig sind, können entsprechend der Vorstellung Hills individuelle Unterschiede im Verlaufe der Dissoziationskurve auf ein verschiedenes Verhalten der sauren und basischen Ionen in den roten Blutkörperchen selbst zurückgeführt werden.

Zusammenfassend ließe sich also sagen, daß bei verschiedenen Ionenkonzentrationen in den Erythrocyten die Sauerstoffspannungskurve von der Dissoziationskurve reiner Hämoglobinlösungen abweicht. Diese Erscheinung wurde von Hill durch die Annahme einer Aggregation des Hämoglobins unter dem Einflusse der verschiedenen Elektrolyte erklärt. Berücksichtigt man die kolloidale Natur des Hämoglobins (sein hohes Molekulargewicht!), so erscheint die Aggregation unter dem Einflusse der Elektrolyte als ein der Ausflockung von Solen gleichartiger physikalisch-chemischer Vorgang. Die Aggregation ist — wie sich aus einer Reihe von kolloid-chemischen Arbeiten ergibt — als eine langsame Ausflockung ohne Präcipitatbildung aufzufassen. Die Veränderung der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins bei der Aggregation des Hämoglobinmoleküls kann mit der Änderung der Adsorption verschiedener Stoffe bei der Änderung der Dispersität des Mediums, welches die betreffenden Stoffe adsorbiert enthält, verglichen werden. Wenn man z. B. ein Sol, welches einen Farbstoff gelöst enthält, zur Ausflockung bringt, so wird der Großteil

des Farbstoffs niedergeschlagen; nach einiger Zeit wird der Niederschlag grobdispers, die Flocken ballen sich zusammen, und es geht parallel damit eine Verringerung der Adsorption des Farbstoffs vor sich. Die oberhalb des Niederschlags befindliche Flüssigkeit, welche nach der Ausflockung farblos war, färbt sich nach einiger Zeit intensiver, so daß solcherweise die Verringerung der Adsorption bei der Aggregation des Niederschlags beobachtet werden kann.

Für die Richtigkeit der Hillschen Annahme bezüglich des Verhaltens der Sauerstoffdissoziation spricht auch der Verlauf der Kohlenoxydhämoglobin-Bindungskurven, welche ein den Sauerstoffbindungskurven völlig gleichartiges Verhalten aufweisen.

Methode von Barcroft, Roughton und Shoji.

Barcroft und seine Mitarbeiter bestimmen das Minutenvolumen gleichfalls nach dem Fickschen Grundprinzipe. Die Methode beruht auf der Ermittlung des Sauerstoffverbrauchs, des Sauerstoffgehalts des arteriellen und des

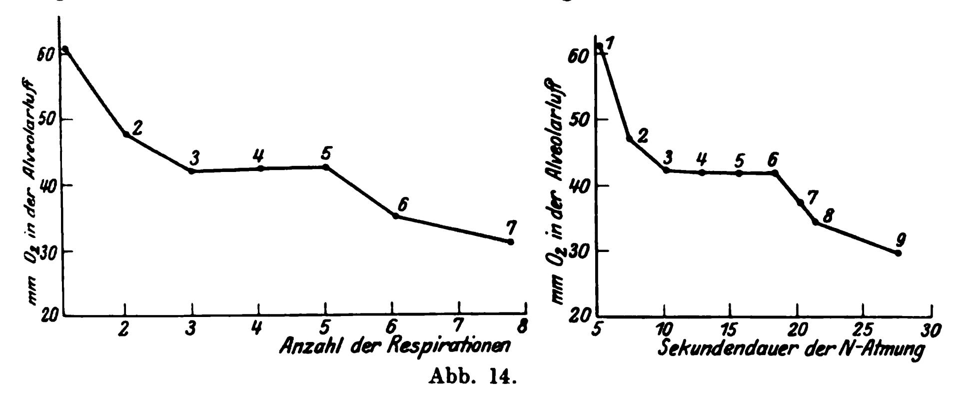


Abb. 14.

venösen Blutes sowie auf der Bestimmung der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins.

Die Bestimmung der venösen Kohlensäurespannung wird nach folgendem Prinzipe vorgenommen:

Die Versuchsperson atmet aus einem Sack, welcher mit reinem Stickstoff gefüllt ist; nach jeweils verschieden zahlreichen Respirationen werden Alveolarluftproben nahe dem Munde entnommen, dann der Sauerstoffgehalt derselben bestimmt. Das Resultat dieser Bestimmungen wird nun nach dem Muster der in Abb. 14 angegebenen Diagramme registriert:

Nach einer nur geringen Anzahl von Respirationen und bei einer kurzen Dauer des Versuchs ist die Sauerstoffspannung der Alveolarluft höher als die des Venenblutes; nach einer größeren Zahl von Respirationen und bei längerer Versuchsdauer ist die in der Alveolarluft gefundene Sauerstoffspannung niedriger als die des venösen Blutes; überschreitet die Versuchsdauer die Zeit eines einmaligen Blutkreisumlaufs, dann stellt sich — wie wir bereits des öfteren hervorhoben — Sauerstoffmangel ein. Bei einer bestimmten Anzahl von Respirationen und bei einer entsprechenden Dauer des Versuchs tritt ein Gleichgewichtszustand zwischen der Alveolarluft und dem venösen Blute ein; die Sauerstoffspannung während des Bestehens dieses Gleichgewichtszustandes wird mittels der horizontal verlaufenden Linie des entsprechenden Diagramms angegeben. Die Werte für die gleichzeitig bestimmte Kohlensäurespannung weichen jedoch — wie Barcroft und seine Mitarbeiter zeigen konnten — von der tatsächlichen Kohlensäurespannung des venösen Blutes merklich ab; die solcherweise bestimmte Kohlensäurespannung kann somit nicht zur

Berechnung des Sauerstoffgehalts des Blutes aus der Sauerstoffspannung und aus der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins verwendet werden; auch hat — wie bereits ausgeführt wurde — die Änderung der Kohlensäurespannung auch eine Änderung der Sauerstoffspannung zur Folge. Barcroft und seine Mitarbeiter korrigieren diesen Fehler in der Weise, daß sie zwecks Berechnung des Sauerstoffgehalts des venösen Blutes die Sauerstoffspannung nach ihrer eigenen Methode bestimmen, die Kohlensäurespannung des venösen Blutes hingegen nach der Methode von Christiansen, Douglas und Haldane. Doch auch bei diesem Vorgehen ergibt sich noch ein kleiner Fehler, welcher durch Anbringung einer Korrektur (Addition von 2,5°/₀ zum gefundenen Sauerstoffgehalte) nach Angabe Barcrofts und seiner Mitarbeiter richtiggestellt werden kann.

J. Barcroft und seine Mitarbeiter haben die mittels dieser Methode ermittelten Minutenvolumwerte mit den nach der Methode von Christiansen, Douglas und Haldane, sowie mit den nach der Methode von Henderson erhaltenen Resultaten verglichen und eine weitgehende Übereinstimmung feststellen können. Immerhin muß es als ein Nachteil der von Barcroft, Roughton und Shoji angegebenen Methodik angesehen werden, daß bei derselben zwei getrennte Versuchsanordnungen notwendig sind, wodurch sie nicht allein langwierig, sondern auch schwierig ist.

Methode von Meakins, Redfield und Bock.

Unter Anwendung des Fickschen Grundprinzips wird zur Ermittlung der **venösen Sauerstoff- und Kohlensäurespannung** folgender Weg eingeschlagen: Die Versuchsperson atmet zunächst aus einem Sack, welcher mit reinem Stickstoff gefüllt ist; nach etwa 2 Sekunden andauerndem Atemstillstand wird in den Sack exspiriert und eine Alveolarluftprobe entnommen; dann wird der Atem etwa 5 Sekunden angehalten, hierauf wieder in den Sack exspiriert und eine neuerliche Alveolarluftprobe entnommen. Der Versuch wird wiederholt, jedoch erfolgt jetzt die Respiration aus einem Sack, welcher Stickstoff mit einem Zusatz von etwa 5% Sauerstoff enthält. Bei dem darauffolgenden Wiederholungsversuche wird ein Sack verwendet, welcher 5% Stickstoff mit Sauerstoff und 6 bis 8% Kohlensäure enthält.

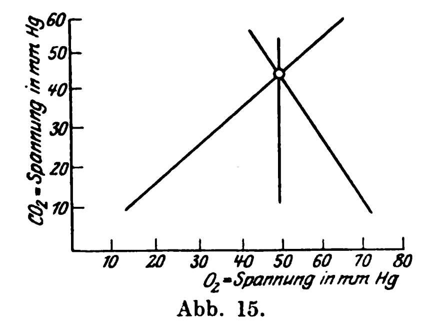


Abb. 15.

Die ermittelten Werte werden in ein Diagramm wie oben stehend eingetragen (Abb. 15).

Wie aus obiger Abbildung hervorgeht, kann aus der Sauerstoffspannung und aus der Kohlensäurespannung der Alveolarluftproben eine Spannungslinie konstruiert werden; entlang dieser Spannungslinie findet — eine gleichmäßige Diffusion von Sauerstoff und Kohlensäure vorausgesetzt — die Angleichung der geatmeten Luft an das venöse Blut statt. Der Schnittpunkt der durch die drei Versuche ermittelten Spannungslinien muß demnach die Sauerstoff- und Kohlensäurespannung des venösen Blutes angeben.

Barcrofts Modifikation der Methode von Meakins.

Barcroft und Marshall wiesen nach, daß die von Redfield, Bock und Meakins angegebene Methode zur Bestimmung der venösen Sauerstoffspannung insofern Fehler ergeben kann, als die Spannungslinien, welche von den letzteren Autoren zur Berechnung der Sauerstoff- und Kohlensäurespannung des venösen

Blutes verwendet werden, sich nicht in jedem Falle in einem Punkte schneiden müssen.

Barcroft und Marshall verwenden daher außer den „Spannungslinien" noch eine „Gleichgewichtslinie", welche aus der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins, dem respiratorischen Quotienten sowie dem Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes berechnet werden kann. Aus dem Schnittpunkte dieser Gleichgewichtslinie mit den Spannungslinien, welche nach der Meakinsschen Angabe bestimmt werden, kann die Sauerstoff- und Kohlensäurespannung des venösen Blutes ermittelt werden. (Bezüglich der genaueren Einzelheiten dieser komplizierten Berechnung verweisen wir auf den „Appendix" der Originalarbeit: Journ. of physiol. Vol. 58, p. 145. 1923.)

Lassen wir abschließend die verschiedenen Methoden der Minutenvolumbestimmung Revue passieren, so können wir wohl die Behauptung aufstellen, daß es vor allem darauf ankommt, die technischen Feinheiten, welche für die einzelnen Teilbestimmungen zur Ermittlung des Minutenvolumens nach dem Fickschen Grundprinzipe in Betracht kommen, vollkommen zuverlässig zu beherrschen, wozu eine lange Lernzeit notwendig ist. Ist aber diese Voraussetzung einmal erfüllt, so ergeben die Untersuchungsresultate durchaus brauchbare Werte, gleichgültig, ob die Methode von Christiansen, Douglas und Haldane oder die relativ einfachste Methode von Eppinger, v. Pap und Heinrich Schwarz, oder die kompliziertere Methode von Barcroft, Roughton und Shoji oder die von Redfield, Bock und Meakins in Anwendung gebracht wird. Die Krogh-Lindhardsche Methode ermöglicht gleichfalls wertvolle Aufschlüsse über das Minutenvolumen, es muß bei ihr jedoch selbst bei genauester Einhaltung der Versuchsbedingungen damit gerechnet werden, daß sich teils aus der Inhomogenität der Lungenluftmischung, teils bei der Reduktion des Minutenvolumens auf den Ruhesauerstoffverbrauch Fehler ergeben können, welche die Zuverlässigkeit der erhaltenen Resultate zu beeinträchtigen imstande sind.

Methoden der Gasanalytik.

I. Die Blutgasanalyse.

Die Haldanesche Apparatur zur Gasanalyse des Blutes besteht im wesentlichen aus einem Meßrohr von kleinem Querschnitt, welches auf Hundertstel-ccm geeicht ist, das Gesamtvolumen dieser Meßbürette beträgt 1 ccm; sie steht einerseits mit einem — etwa 20 ccm fassenden — „Gasentwicklungsgefäß" (s. Abb. 16), andererseits mit einem Niveaurohre in Verbindung; Meßbürette und Gasentwicklungsgefäß sind noch mit einem Differentialmanometer in Verbindung gebracht. Die Meßbürette und das Niveaurohr wird mit einer leicht angesäuerten farbigen Flüssigkeit gefüllt. Die Volumsschwankungen in diesem System sind nicht nur von den Änderungen des Gasvolumens, sondern auch von den geringgradigen Schwankungen der Temperatur und des atmosphärischen Drucks abhängig; damit die Temperatur- und Druckänderung während der

Analyse keine Fehler ergäbe, muß dem eigentlichen Analysensystem ein Thermobarometersystem gleichen Volumens entgegengeschaltet werden, dessen Volumänderungen sich auf den zweiten Schenkel des Differentialmanometers über-

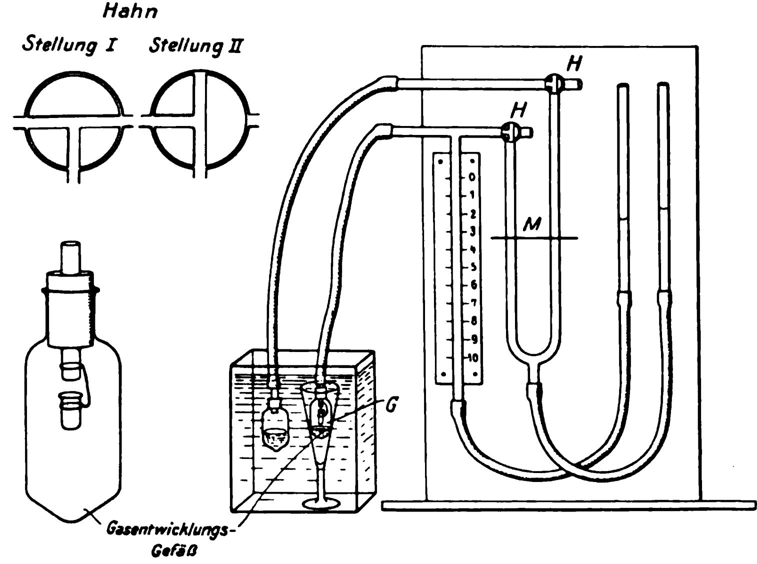


Abb. 16. Gasentwicklungsgefäß.

Abb. 17. Haldanescher Apparat zur Gasanalyse des Blutes.

tragen und solcherweise die durch Temperatur- und Druckänderungen entstehenden Änderungen des Analysenvolumens aufheben (s. Abb. 17).

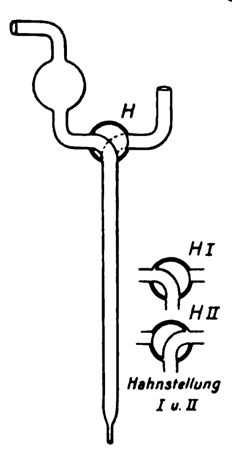


Abb. 18. Pipette für die Blutgasanlage.

Es scheint wohl zweckmäßig, den genauen Gang einer solchen Untersuchung zu schildern:

Das venöse Blut entnimmt man am besten aus der Vena cubitalis, welche mit Vermeidung jedweder Stauung punktiert wird, und fängt es unter Paraffinum liquidum sterilisatum in einem kleinen sterilen Glasgefäß, in welchem sich eine kleine Menge Natrium oxydatum crystalli befindet, auf.

Das arterielle Blut wird am besten nach der von Eppinger angegebenen Methode aus der Arteria radialis entnommen (Bloßlegung eines $^1/_2$ cm langen Teils der Arteria radialis, Punktion derselben mittels einer feinen Pravaznadel) und ebenso aufgefangen wie das venöse Blut.

Das unter Paraffin aufgefangene venöse Blut wird mittels einer genau kalibrierten Pipette (s. Abb. 18), welche 1 ccm faßt und eigens hierfür konstruiert ist, aufgesogen und in dem Gasentwicklungsgefäß, und zwar unter $1^1/_2$ ccm einer $3^0/_0$igen Boraxlösung (welche durch Kochen von Kohlensäure befreit wurde) vorsichtig unterschichtet; sodann wird etwas Saponin aufgestreut, damit eine Hämolyse eintreten könne. Das Gasentwicklungsgefäß wird dann unter Vermeidung jeglichen Schüttelns mit einem Gummistopfen vorsichtig verschlossen, in welchen ein Glasröhrchen eingefügt ist, mittels welchen die Verbindung zum Analysenapparat herstellbar ist.

An das Thermobarometersystem wird ein Gasentwicklungsgefäß des gleichen Volumens, welches 2 ccm $3^0/_0$iger Boraxlösung enthält, angeschlossen. Beide Gasentwicklungsgefäße werden in ein Wasserbad gebracht, dessen Temperatur während der Bestimmung abgelesen

werden muß. Die Analyse soll erst etwa 10 Minuten nach dem Einsetzen der Gasentwicklungsgefäße in das Wasserbad begonnen werden, da erst innerhalb dieses Zeitraums eine Temperaturangleichung zwischen dem Inhalt der Gasentwicklungsgefäße und dem Wasser des Bades zu erwarten ist.

Die **Bestimmung des Sauerstoffdefizits** erfolgt folgendermaßen: Die beiden Dreiweghähne des Apparates werden, da vor Ausführung des Versuchs eine Verbindung zwischen Gasentwicklungsgefäßen und atmosphärischer Luft bestanden hat, nun so gestellt, daß die Gasentwicklungsgefäße mit dem Analysenapparate allein in Verbindung stehen (Hahnstellung II). Das Differentialmanometer wird durch Verschieben der Niveauröhrchen auf die Marke (M) eingestellt und nun das Gasvolumen in der Meßbürette abgelesen (Hundertstel-ccm können noch ganz genau, Tausendstel-ccm noch gut abgeschätzt werden). Mehrere Kontrolleinstellungen und Kontrollablesungen sind erforderlich, um genaue Resultate zu erhalten. Wenn die Einstellungen anfänglich keine übereinstimmende Werte ergeben, so deutet dies gewöhnlich darauf hin, daß ein Temperaturausgleich im Wasserbade noch nicht eingetreten ist. Zeigen die Kontrollbestimmungen übereinstimmende Werte, so wird das mit dem Blute beschickte Gasentwicklungsgefäß kräftig geschüttelt. Das Blut sättigt sich mit dem Sauerstoff der in dem Analysensystem befindlichen Luft, und es verringert sich infolgedessen das Gasvolumen im Analysenapparate. Die Volumdifferenz wird dann nach neuerlicher Einstellung des Differentialmanometers auf die Marke „M" an der Meßbürette abgelesen. Die Volumabnahme entspricht dem vom Blute aufgenommenen Sauerstoff bei der entsprechenden Luft- und Wassertemperatur sowie dem entsprechenden Barometerstand, deren Größe noch auf 0° und auf 760 mm Atmosphärendruck reduziert werden muß. Da die Meßbürette 1 ccm enthält und 1 ccm Blut zur Analyse verwendet wurde, kann die Sauerstoffaufnahme des Blutes in Volumprozenten leicht errechnet werden. Die solcherweise bestimmte Sauerstoffaufnahmefähigkeit des Blutes gibt das Sauerstoffdefizit des Blutes in Volumprozenten an.

Die Bestimmung der Totalkapazität des Blutes an Sauerstoff. Hierzu kann die gleiche Blutprobe, welche zur Bestimmung des Sauerstoffdefizits verwendet wurde, benützt werden; an dem unterhalb des Gummistöpsels des Gasentwicklungsgefäßes (s. Abb. 16) befindlichen Teile des Glasröhrchens wird mittels eines feinen Drahtes ein ganz kleines Glasnäpfchen angebracht; in dieses wird unter sorgfältigem Bedacht, daß sich auch nicht die allerkleinste Menge der in dasselbe gebrachten gesättigten Ferricyankaliumlösung an der äußeren Glaswand befinde, diese Flüssigkeit hineingetropft; das Gasentwicklungsgefäß wird nun wieder verschlossen (Achtung vor Schütteln!) und mit dem Analysensystem in Verbindung gebracht, die Temperatur der Luft und des Wasserbades sowie der Barometerstand festgestellt; sodann erfolgt die Einstellung auf die Marke „M", so daß das Anfangsvolumen abgelesen werden kann. Nach Feststellung desselben wird das Gasentwicklungsgefäß kräftig geschüttelt. Durch das beim Schütteln mit dem Blute vermischte Ferricyanid wird der gesamte Sauerstoff aus dem Blute ausgetrieben, es erfolgt demnach eine Volumzunahme im Analysensystem, welche nach neuerlicher Einstellung des Differentialmanometers auf die Marke „M" an der Meßbürette abgelesen werden kann. Die Berechnung erfolgt in Volumprozenten durch Reduktion des gefundenen Wertes auf 0° und 760 mm Atmosphärendruck und auf Trockenheit.

An einem Beispiel wollen wir die Berechnung deutlich machen:

Ablesungen bei der Bestimmung des Sauerstoffdefizits:

Anfangsablesung	0,300 ccm
Ablesung nach dem Schütteln . . .	0,222 „
Volumabnahme demnach	0,078 „

Lufttemperatur 19°, Wassertemperatur 17°, Barometerstand 758 mm . 0,078 × Reduktionsfaktor (Temperatur-Barometerstand) = 0,07136 ccm.

Da zur Analyse 1 ccm Blut verwendet wurde, so beträgt das Sauerstoffdefizit des Blutes 7,136 Volumprozente. Dieser Wert bedarf jedoch noch einer Korrektur, welche die in Lösung befindlichen Gase berücksichtigt. Das Blut wurde bei einer Temperatur von 17° mit Sauerstoff gesättigt, da nun der Sauerstoffabsorptionskoeffizient bei 17° natürlich ein anderer ist wie bei Körpertemperatur und da die Sauerstoffsättigung in vitro bei einem der atmosphärischen Luft entsprechenden Sauerstoffpartialdruck vor sich geht, muß die Menge der im Analysenversuch gelösten Gase eine andere sein wie sie de facto

im kreisenden Blute bei etwa 38° und dem entsprechenden Sauerstoffpartialdrucke beträgt. Der im Blute gelöste Stickstoff entspricht dem Stickstoffpartialdrucke in der Alveolarluft (er beträgt etwa 75% des atmosphärischen Druckes). Der Absorptionskoeffizient des Stickstoffes im Blute beträgt bei 38° 0,011. Bei einem Atmosphärendruck von 760 mm wird daher das Blut 0,83 Volumprozent Stickstoff enthalten. Wird das Blut bei der Analyse bei 15° und dem Stickstoffpartialdrucke der atmosphärischen Luft (78% des Atmosphärendrucks) geschüttelt, so enthält das Blut 1,25 Volumprozent Stickstoff in Lösung, da der Absorptionskoeffizient bei 15° 0,016 beträgt. Das Blut hat während der Analyse nicht nur Sauerstoff aufgenommen, sondern auch Stickstoff (1,25 — 0,83 = 0,42 Volumprozent), es müssen daher 0,42 Volumprozente von dem ermittelten Werte in Abrechnung gebracht werden. In ähnlicher Weise wird beim Schütteln während der Analyse auch mehr Sauerstoff im Blute physikalisch gelöst. Da der Absorptionskoeffizient des Sauerstoffs im Blute bei 15° 0,031 beträgt und da der Sauerstoffpartialdruck der atmosphärischen Luft 20,5% des Atmosphärendrucks ausmacht, so beträgt der gelöste Sauerstoff bei der Analyse 0,63. Das kreisende Blut enthält jedoch eine andere Menge Sauerstoff gelöst; der Absorptionskoeffizient des Sauerstoffs im Blute beträgt bei 38° nur 0,022; der entsprechende Sauerstoffpartialdruck läßt sich annähernd aus der Dissoziationskurve und der schätzungsweise bekannten Sauerstoffsättigung des Blutes berechnen (bis zu einer Sauerstoffsättigung von etwa 50% kann man der Berechnung die gleiche Korrektur zugrunde legen, welche der arteriellen Sauerstoffsättigung entspricht, ohne ins Gewicht fallende Fehler zu begehen). Der Sauerstoffpartialdruck, bei welchem sich das Blut sättigt, beträgt nach dieser Berechnung ungefähr 11% des Atmosphärendrucks. Es sind daher im Blute (bei dem Absorptionskoeffizient von 0,022) 0,24 Volumprozent Sauerstoff gelöst.

Das Analysenblut hat daher während des Versuchs nicht nur Sauerstoff durch Sättigung des Hämoglobins aufgenommen, sondern um 0,39 Volumprozent Sauerstoff mehr gelöst (das ist 0,63 — 0,24) als das Blut in vivo.

Die laut angegebenen Berechnungen notwendigen Korrekturen können in einem vorgenommen werden, indem man von dem bei der Analyse gefundenen Wert noch 0,39 + 0,42 = 0,81 in Abzug bringt. Nach Haldane ist diese Korrekturzahl bei jeder Erhöhung der Wasserbadtemperatur über 15° pro Temperaturgrad um 0,038 zu vermindern, bei jeder Temperatur des Wasserbades, welche geringer als 15° ist, pro Grad um 0,038 zu vermehren.

Bei unserem Beispiel beträgt somit das Sauerstoffdefizit des Blutes

$$7{,}136 - (0{,}81 - 2 \times 0{,}038) = 6{,}302 \text{ Volumprozent.}$$

Ablesungen bei der Bestimmung der Sauerstofftotalkapazität:

Anfangsablesung . . . . 0,239 ccm
Ablesung nach dem Schütteln . . . 0,501 „
Volumszunahme demnach . . . . . 0,262 „
Lufttemperatur 17°, Barometerstand 758 mm.

In 1 ccm Blut ergibt sich durch Reduktion auf 0° und 760 mm Druck 0,2385, d. h. das Gesamtsauerstoffbindungsvermögen des Blutes beträgt somit 23,85 Volumprozent.

Berechnung des reduzierten Hämoglobins:

Da das Sauerstoffdefizit des Blutes 6,302 Volumprozent beträgt, die Gesamtsauerstoffkapazität des Blutes 23,85 Volumprozent ausmacht, so enthält das Blut 6,302 × 100 : 23,85% Hämoglobin, das ist 26,42%.

Berechnung des Oxyhämoglobins:

Der Oxyhämoglobingehalt des Blutes ist somit 100 — 26,42, das ist also 73,58%.

Bestimmung der Kohlensäure des Blutes. Diese kann an die Untersuchung der „Totalkapazität" des Blutes angeschlossen werden; will man aber die Kohlensäure gesondert bestimmen, so muß natürlich vor Anstellung der Untersuchung der Gesamtsauerstoff des Blutes durch Schütteln mit Ferricyanid herausgetrieben werden, da sonst ja auch der im Blute enthaltene Sauerstoff mitbestimmt werden würde.

Die Untersuchung wird analog der Bestimmung der Sauerstoffkapazität ausgeführt, nur daß hier in das kleine Glasnäpfchen im Gasentwicklungsgefäß eine 30%ige Weinsäurelösung gebracht wird; nach erfolgter Leereinstellung und Ablesung wird geschüttelt, damit

durch die Vermischung des Blutes mit der Weinsäure die Kohlensäure ausgetrieben werde; dann wird neuerlich eingestellt und abgelesen. Die Differenz der abgelesenen Werte muß auf 0° und 760 mm Atmosphärendruck reduziert werden und ergibt nach Anbringung einer von Barcroft und Haldane begründeten Korrektur den Kohlensäuregehalt in Volumprozent. Die Korrektur besteht darin, daß der Absorptionskoeffizient der Kohlensäure in der Flüssigkeit berücksichtigt wird; derselbe beträgt bei 13° C 1; jeder Grad über 13 vermindert den Absorptionskoeffizienten um 0,025, jeder Grad unter 13 vermehrt ihn um 0,025.

II. Die Luftanalysen.

Der Haldanesche Apparat zur Analyse von Luftgemischen besteht im wesentlichen aus einem Meßrohr, welches sehr genau kalibriert sein muß, und aus dem Thermobarometer, welches ungefähr das gleiche Volumen wie das Meßrohr haben soll; die Meßbürette steht mit Absorptionsgefäßen und letztere mit dem Thermobarometer in Verbindung. Die Meßbürette sowie das dazugehörige Niveaugefäß sind mit Quecksilber gefüllt. Durch Heben und Senken der Quecksilbersäule wird die im Analysensystem aufgenommene Luft, nachdem zuvor eine sehr exakte Ablesung vorgenommen worden war, in die Absorptionsgefäße getrieben, sodann wird das Volumen — nach Einstellung des Thermobarometers — neuerlich abgelesen; aus der Differenz zwischen Anfangsvolumen und Volumen nach der betreffenden Gasabsorption kann der Prozentgehalt desselben im Luftgemische bestimmt werden.

Auf eine eingehende Beschreibung des Original-„Haldaneschen Apparates" glauben wir deshalb verzichten zu dürfen, weil die Kroghsche Modifikation desselben auf dem gleichen Grundprinzipe beruht und wir letztere im folgenden genau darstellen; an Hand der Abb. 19 seien die Einzelheiten der Apparatur beschrieben:

„M" ist ein exaktest kalibriertes Meßrohr von 10 (evtl. auch von 20) ccm Rauminhalt; die Graduierung dieses Meßrohrs muß derart sein, daß mit Zuhilfenahme einer Lupe die Ablesung von Hundertsteln-ccm noch mit Deutlichkeit möglich ist und daß Zweitausendstel noch gut abschätzbar sind. Dieses Meßrohr steht mittels eines engen Vakuumschlauches mit einem Niveaugefäße (N) in Verbindung; die Einstellung dieses Niveaugefäßes erfolgt mittels einer feinen Zahnradvorrichtung (Z), deren Vertikalstange mehrere kleine Haken zur Anbringung des Niveaugefäßes trägt; das Meßrohr steht an seinem oberen Ende mittels eines Zweiweghahnes (I) je nach Einstellung entweder mit dem zur Luftaufnahme in den Apparat dienenden Dreiweghahn (II) oder mit dem zu den Absorptionsgefäßen (K und P) führenden Hahn III und IV in Verbindung. Das Meßrohr befindet sich in einem mit Wasser gefüllten Glaszylinder, in welch letzterem auch noch ein Thermobarometerrohr (A) angebracht ist; das Thermobarometerrohr, welches ungefähr ein gleiches Volumen wie die Meßbürette haben muß, steht an seinem oberen Ende durch ein langes dünnes Glasrohr mit dem Schenkel „d" des Differentialmanometers (D) in Verbindung. In dem Glaszylinder befindet sich außerdem ein nach unten offenes Glasrohr (G), welches an seinem oberen Ende mit einem Gummigebläse in Verbindung steht; diese Vorrichtung dient zur Durchmischung des im Glaszylinder befindlichen Wassers zwecks Erreichung einer gleichmäßigen Temperatur im Meßrohre und im Thermobarometer. Die Meßbürette kann durch Drehung des Hahnes I in die Stellung „a" mit dem Absorptionsgefäße K (gefüllt mit konzentrierter Kalilauge) gebracht werden; der Dreiweghahn III muß dabei in Stellung „a" sein. Soll die Verbindung zwischen Meßbürette und dem Differentialmanometer hergestellt werden, so muß der Hahn III in Stellung „b" gebracht werden. Will man die Verbindung zwischen Meßbürette und dem Absorptionsgefäße „P" (gefüllt mit Pyrogallol) herstellen, so muß der Hahn III in Stellung „b", der Hahn IV in Stellung „a" gebracht werden. Durch Stellung des Hahnes IV in die Stellung „a" kann einerseits die Verbindung mit dem Differentialmanometer „D", andererseits mit der Verbrennungspipette „Q" (gefüllt mit Quecksilber) herbeigeführt werden, in welch letzterem Falle der Hahn V in die Stellung „b" zu bringen ist.

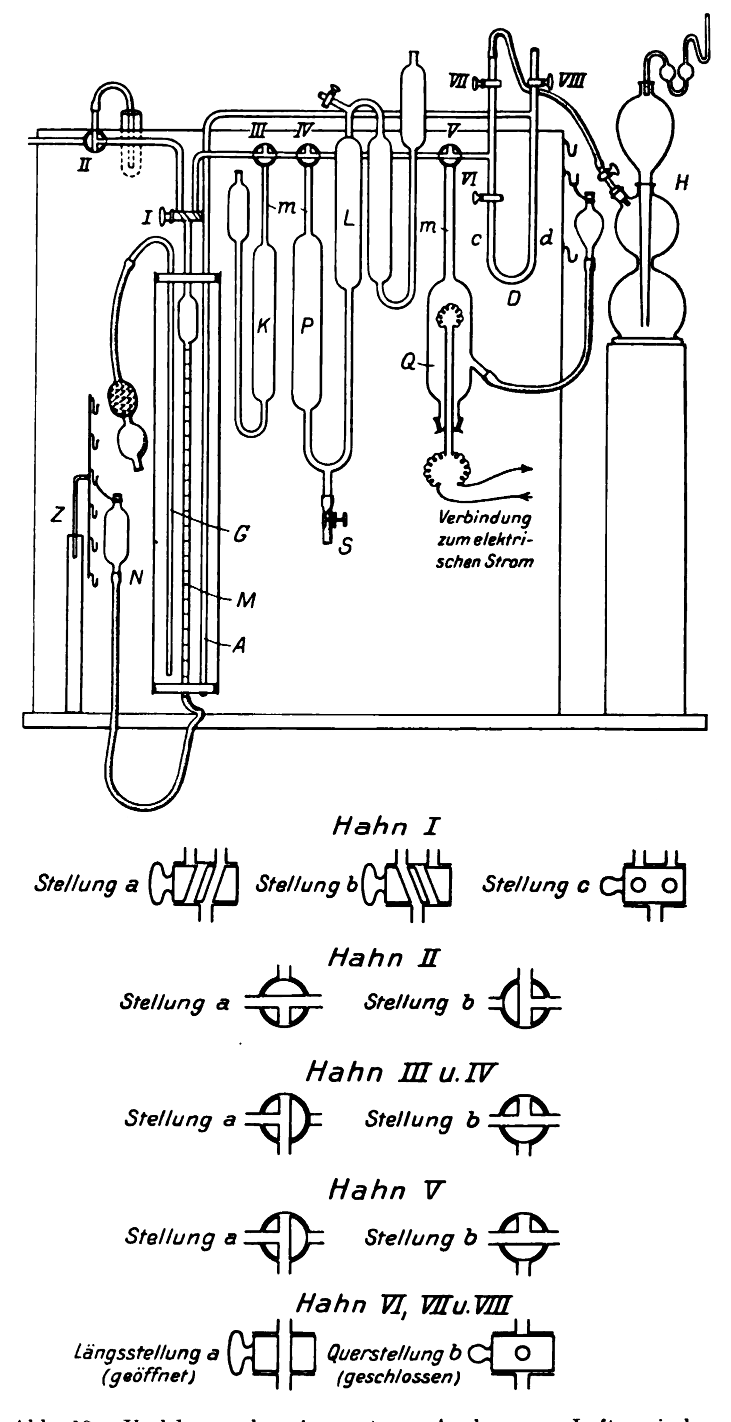


Abb. 19. Haldanescher Apparat zur Analyse von Luftgemischen.

Instandsetzung der Apparatur zur Vornahme der Analysen.

Das Quecksilber in der Meßbürette und im Niveaugefäße muß absolut rein sein; beim Einfüllen des Quecksilbers in die Meßbürette muß darauf geachtet werden, daß nicht etwa Luftblasen in die Quecksilbersäule eingeschlossen sind.

Die Füllung des Absorptionsgefäßes „K" mit einer 10%igen Lösung von Kalilauge geschieht in der Weise, daß man sie mittels einer Pipette in das Niveaugefäß einfließen läßt, wobei man darauf achten muß, daß die Kalilauge bis zur Marke (m) reicht. Die Füllung des Absorptionsgefäßes „P" erfolgt am besten derart, daß die zu verwendende Pyrogallollösung, deren Herstellung wir weiter unten angeben, erst, nachdem das „Luftabschlußgefäß" (L) mit einer 10%igen Kalilaugenlösung gefüllt worden ist, durch die mit einem sehr sicher abschließenden Quetschhahn (S) versehene Öffnung aus dem Schütteltrichter in das Absorptionsgefäß hineingeblasen wird, wobei der Hahn IV herausgenommen sein muß. Die Pyrogallollösung wird folgendermaßen hergestellt: 5 g Pyrogallussäure werden in 15 ccm Wasser gelöst, die Lösung wird in einem Schütteltrichter unter Paraffinum liquidum aufgesogen, worauf noch 50 ccm konzentrierter Kalilaugenlösung gleichfalls in den Schütteltrichter aufgenommen werden.

Das Quecksilberverbrennungsgefäß „Q" wird von dem dazugehörigen Niveaugefäß aus mit Quecksilber gefüllt.

Im Thermobarometerrohr soll stets etwas Wasser sein, ebenso soll sich oberhalb der Quecksilberkuppe der Meßbürette immer eine kleine Schicht ein wenig angesäuerten Wassers befinden; denn wenn in der Meßbürette nicht etwas Wasser befindlich ist, so können sich infolge der Verschiedenheiten der Wasserdampfspannungen im Analysenapparate Ablesungsfehler von mehreren Hundertsteln ergeben.

Die sorgfältig eingeschliffenen Hähne müssen vor jeder Analyse gut eingefettet sein, damit die Luftdichtigkeit gewährleistet ist.

Das Differentialmanometer (D) wird mittels einer Capillarpipette mit einer gefärbten, etwas angesäuerten (Gallensäure) Flüssigkeit gefüllt.

Gang der Analysen.

Vor Beginn der Analysen muß der Apparat sauerstofffrei gemacht werden; die Luft der Meßbürette wird durch etwa zwanzigmaliges Heben und Senken des Quecksilberniveaugefäßes (N) mit dem Pyrogallol des Absorptionsgefäßes „P" gründlich vermischt; wenn solcherweise die Luft in diesem Teil des Systems von Sauerstoff befreit ist, wird sie einigemal durch das Absorptionsgefäß „K" und durch das Verbrennungsgefäß „Q" getrieben, so daß der Sauerstoff der „toten Räume" dadurch, daß die Luft dann nochmals in das Pyrogallolabsorptionsgefäß „P" getrieben wird, ebenfalls absorbiert wird. Nun nivelliert man in allen Absorptionsgefäßen nacheinander die Flüssigkeit auf die Marke (m), wobei eine sehr genaue Einstellung nötig ist. Die sauerstofffreie Luft des Apparates wird sodann durch Heben des Quecksilbers in der Meßbürette (M) bis zur Höhe des Hahnes I, wobei derselbe in Stellung „b" sein muß, durch die horizontale Verbindungsröhre (die Hähne III, IV und V müssen in Stellung „b" sein) in den Schenkel „c" des Differentialmanometers, welcher an seinem oberen Ende mit einem kleinen Gummischlauch versehen ist, der seinerseits wieder in ein kleines mit Wasser gefülltes Gefäß taucht, getrieben. Das Differentialmanometer wird darauf geschlossen (Hahn VII und VIII werden in Stellung „b" gebracht), und der Hahn I sofort in die Stellung „b" gedreht.

Das zu analysierende Gasgemisch wird folgendermaßen in das „Gasauffanggefäß" (Abb. 20) aufgenommen: Durch Senken des Niveaugefäßes „N" wird das im Auffanggefäß befindliche Quecksilber bis zur Höhe des Hahnes II gebracht, der Hahn II dann geschlossen (Stellung 2); nun wird das Gefäß vermittels einer Wasserstrahlpumpe, welche mit dem Hahn I in Verbindung gebracht wird, evakuiert; nach vollkommener Evakuierung wird der Hahn I in Stellung 3 gebracht, sodann wird der Hahn I mit jener Gasmischung, welche analysiert werden soll, mittels eines dünnen Gummischlauches in Verbindung gebracht. (Es empfiehlt sich, Verbindungsschlauch und Bohrung des Hahnes I vor dem Evakuieren mit Quecksilber zu füllen.)

Die Aufnahme des Gases zur Analyse geschieht in folgender Weise: Der Hahn II des Analysenapparates wird in Stellung „a" gebracht, dann die Verbindung zwischen dem Gasauffanggefäß (s. Abb. 20) und dem Analysenapparate hergestellt (das Quecksilber in der Meßbürette muß bei Stellung „b" des Hahnes I bis zur Höhe des Hahnes I reichen!), durch Senken

des Niveaugefäßes N des Analysenapparates wird nun ein Teil des zu analysierenden Gases in die Meßbürette aufgenommen. Darauf wird der Hahn II in die Stellung „b" gebracht, so daß das in die Meßbürette aufgenommene Gas wieder aus dem Apparate entfernt werden kann (der Hahn II trägt einen kleinen Gummischlauch, welcher dabei in ein kleines, mit Wasser gefülltes Gefäß getaucht wird); nach 1—2maliger Wiederholung dieses Vorgangs werden dann etwa 10 ccm des zu analysierenden Gasgemisches endgültig in der Meßbürette aufgefangen, worauf der Hahn I in Stellung „c" gebracht werden muß. Die Quecksilbersäule in der Meßbürette und im Niveaugefäß muß in einer Horizontale sein, was bei einer evtl. zu großen Gasaufnahme in die Bürette durch Einstellen des Niveaugefäßes nicht erreicht werden kann; in einem solchen Falle muß der Hahn I für einen kurzen Moment in Stellung „b" gebracht werden, wodurch eine kleine Menge des in der Meßbürette aufgefangenen Gasgemisches aus der Meßbürette wieder herausgetrieben wird. Nachdem Hahn I in Stellung „a" gebracht ist, wird die Verbindung mit dem Differentialmanometer hergestellt; mittels Betätigung des Luftgebläses wird sodann ein Temperaturausgleich erzielt, darauf das Differentialmanometer auf die Marke eingestellt und die erste Ablesung vorgenommen.

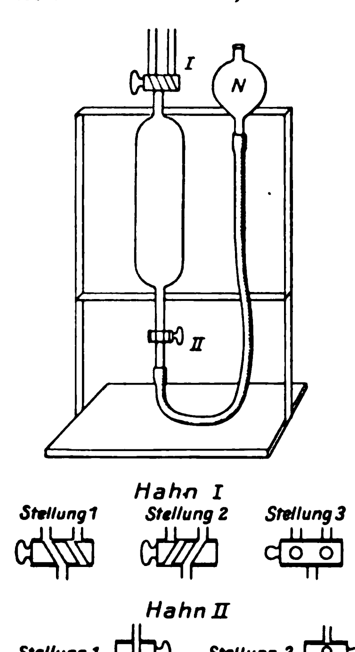


Abb. 20. Gasauffanggefäß.

Zur **Bestimmung der Kohlensäure** wird das Gasgemisch etwa 20mal in dem Absorptionsgefäße „K" mit der Kalilauge gemischt, dann wird die Kalilauge genau auf die Marke (m) eingestellt, ebenso das Differentialmanometer (nach vorheriger Betätigung des Gummigebläses), dann erfolgt die zweite Ablesung. (Von ein und derselben Analyse sind mindestens zwei Kontrollablesungen vorzunehmen!)

Die Berechnung der Kohlensäuremenge sei an einem Beispiel erläutert:

Anfangsvolumen	9,620
Volumen nach Absorption der Kohlensäure	8,930
Differenz	0,690

Der Kohlensäuregehalt beträgt demnach
$$0{,}690 \times 100 : 9{,}620 = 7{,}17\%.$$

Die **Bestimmung des Sauerstoffs** wird im Anschlusse an die Bestimmung der Kohlensäure ausgeführt; das Gasgemisch wird etwa 30mal mit dem Pyrogallol des Absorptionsgefäßes „P" gemischt, dann wird das Gasgemenge noch etwa 4—5mal durch die Kalilauge getrieben und dann wieder einigemal durch das Pyrogallol; hierauf erfolgt Einstellung auf die Marke „m", ebenso Einstellung des Differentialmanometers auf die Marke, Betätigung des Gummigebläses, Ablesung (Kontrollablesungen!).

Die Berechnung der Sauerstoffmenge sei an einem Beispiel erläutert:

Anfangsvolumen	9,620
Volumen nach Kohlensäureabsorption	8,930
Volumen nach Sauerstoffabsorption	8,330
Differenz	0,600

Der Sauerstoffgehalt beträgt demnach $0{,}600 \times 100 : 9{,}620 = 6{,}24\%$.

Zur **Bestimmung des Wasserstoffs** muß eine neue Portion der zur Untersuchung gelangenden Gasmischung in die Meßbürette aufgenommen werden; dann wird das Quecksilber in dem Verbrennungsgefäß (Q) und das Differentialmanometer auf die Marke eingestellt, dann erfolgt die erste Ablesung. Darauf wird Hahn V in Stellung „a" gebracht und das Niveaugefäß des Verbrennungsgefäßes gesenkt, dann wird der elektrische Strom in das Verbrennungsgefäß eingeschaltet und die Platinspirale in demselben zu leichtem Glühen gebracht; durch Heben und Senken des Quecksilbers in der Meßbürette läßt man das Gasgemisch etwa 15mal an dem glühenden Platindraht vorbeistreichen. Das

Gasgemisch muß sehr vorsichtig und langsam in das Verbrennungsgefäß eingeleitet werden, da leicht Explosionen erfolgen können; es muß auch genügend Sauerstoff bei der Verbrennung des Wasserstoffs vorhanden sein, weil die Verbrennung sonst unvollständig wäre. Nach Einstellung des Quecksilbers und des Differentialmanometers auf die Marke erfolgt die zweite Ablesung (Kontrollablesungen!).

Die Berechnung des Wasserstoffgehalts sei an einem Beispiel erläutert:

Anfangsvolumen	9,061
Volumen nach der Verbrennung	7,510
Differenz	1,551

Die Kontraktion macht demnach 1,551 × 100 : 9,061 aus, das ist 17,12%.

Die Berechnung des Wasserstoffgehalts kann nach folgender Gleichung erfolgen: $2 H_2 + O_2 = 2 H_2O$; bei der Verbrennung von 2 Volumteilen Wasserstoff wird demnach eine Abnahme des Volumens um 3 Volumteile erfolgen müssen; der Wasserstoffgehalt beträgt somit $^2/_3$ der gefundenen Kontraktion. In unserem Beispiel ist also der Wasserstoffgehalt: 11,41%.

Die Bestimmung des Stickoxyduls. Nachdem das Anfangsvolumen des aufgenommenen Gases bestimmt wurde und die Absorption der Kohlensäure und des Sauerstoffs erfolgt ist, wird der Hahn VI quergestellt und der Hahn VII geöffnet, dann aus einem Kippschen Apparat etwa so viel Wasserstoff in die Quecksilberbürette eingeleitet, daß ein Überschuß an Wasserstoff vorhanden ist, da sonst keine vollständige Verbrennung erfolgen kann (das Niveaugefäß derselben wird dabei langsam gesenkt). Nun wird der Hahn VII geschlossen. Das Quecksilber der Verbrennungsbürette wird sodann auf die Marke (m) eingestellt. Es erweist sich als zweckmäßig, vor der Bestimmung noch den gesamten Sauerstoff im Analysenapparate absorbieren zu lassen, da selbst geringe Spuren von O_2 zu fehlerhaften Resultaten führen können (da der Sauerstoff mit dem Wasserstoff zu Wasser verbrennt). Nachdem die Absorptionsgefäße und das Differentialmanometer auf die Marke (m) eingestellt sind, erfolgt die Ablesung. Die Verbrennung geschieht in der gleichen Weise wie bei der Wasserstoffbestimmung, doch bedarf es einer längeren Dauer des Mischens (etwa 30 mal), bevor eine vollständige Verbrennung eingetreten ist. Nachdem auch die toten Räume der einzelnen Absorptionsgefäße mit der Analysenluft durchgespült wurden, so daß das in denselben vorhandene Stickoxydul zur Verbrennung gelangt ist, erfolgt wieder Einstellung auf die Marke (m), an welche sich eine neuerliche Ablesung (Kontrollbestimmungen!) anschließt.

Die Berechnung kann aus folgendem Beispiele ersehen werden:

Anfangsvolumen	8,585
Volumen nach Absorption der Kohlensäure . . .	7,848
Volumen nach Absorption des Sauerstoffs	6,916
Volumen nach Einfüllung von Wasserstoff . . .	9,511
Volumen nach der Verbrennung	8,635
Volumsabnahme bei der Verbrennung	0,876

Das Gasgemisch enthält somit 8,585% CO_2, 10,85% O_2 und 0,876 × 100 : 8,585, das ist 10,20% N_2O.

Die Stickoxydulbestimmung ist mit einer Reihe großer Schwierigkeiten verbunden; die Verbrennungen verlaufen oft sehr langsam, was zumeist auf Verunreinigung des eingeleiteten Wasserstoffs zurückzuführen ist. Bei der Verbrennung findet auch zumeist eine bedeutende Erhöhung der Temperatur in der Verbrennungsbürette statt, weshalb es notwendig erscheint, daß die Distanz des Hahnes V von der Platinspirale des Verbrennungsgefäßes möglichst groß ist, damit nicht etwa das Fett, mit welchem der Hahn V zwecks Abdichtung eingeschmiert ist, schmelze, wodurch natürlich vollkommen unbrauchbare Resultate erhoben werden würden.

Apparatur und Technik der Sauerstoff- und Kohlensäurespannungskurven des Blutes.

Das für die Darstellung der Sauerstoff- und Kohlensäurespannungskurven des Blutes notwendige venöse Blut wird der Vena cubitalis durch Punktion (mit Vermeidung jedweder Stauung) steril entnommen und durch genügend kräftiges sowie langdauerndes

Schlagen des gewonnenen Blutes mit einem Glasstabe defibriniert und sodann in kalter Temperatur (Eiskasten!) zur Bestimmung bereitgestellt. Die Untersuchungen von Evans haben ergeben, daß im Blute bei längerem Stehen in wärmerer Temperatur eine Erhöhung der Acidität auftritt, welche auf die Bildung von Milchsäure durch glykolytischen Zerfall des im Blute vorhandenen Zuckers zurückzuführen ist; daher muß einerseits für ein möglichst schnelles Verarbeiten, andererseits für eine Aufbewahrung des Blutes in niedriger Temperatur Vorsorge getroffen werden.

Der „Saturator" besteht aus einem Glasgefäße (s. Abb. 6) von etwa 200 ccm Rauminhalt, welches mit einem doppeltdurchbohrten Gummistopfen verschlossen werden kann. Durch die eine Bohrung des Gummistopfens führt eine bis an den Boden des Glasgefäßes reichende feine Glasröhre, deren oberes Ende einen Gummischlauch trägt, welcher durch eine Klemme verschließbar ist; durch die andere Bohrung des Gummistopfens führt gleichfalls ein Glasröhrchen, welches aber nur 2—3 cm tief in das Glasgefäß reicht; auch sein oberes Ende (außerhalb des Glasgefäßes) ist mit einem Gummischlauch versehen, welcher mit einer Klemme verschließbar ist.

Es werden etwa 5 ccm Blut in den Saturator gebracht, derselbe mit dem Gummistopfen verschlossen und die gewünschte Luftmischung in den Saturator eingeleitet. Nachdem durch einige Minuten geschüttelt wurde, werden die beiden Klemmen der Gummischläuche zugeschraubt, durch rasches Lüften der einen Klemme, welche an dem kürzeren Glasröhrchen angebracht ist, wird der Ausgleich des Druckes im Saturator auf den Atmosphärendruck des Untersuchungsraums hergestellt, sodann kommt der Saturator in ein Wasserbad von etwa 38° C, woselbst er mittels eines Motors durch etwa 1 Stunde bei gleichmäßig auf derselben Höhe erhaltener Temperatur geschüttelt wird.

Das Blut wird dann aus dem längeren Glasröhrchen auf die Weise entnommen, daß die der Blutentnahme dienende (bereits beschriebene) Pipette (s. Abb. 18) in den Gummischlauch desselben eingeführt und darauf die Klemme vorsichtig geöffnet wird; infolge der Erhöhung des Drucks im Saturator durch die hohe Temperatur des Wasserbades steigt das Blut fast von selbst in die Pipette hinauf; nachdem die Pipette gefüllt ist, wird die Klemme wieder verschlossen. Das Blut wird dann mittels des Haldaneschen Blutgasanalysenapparates untersucht, der Saturator zur Luftanalyse an den Haldaneschen Luftanalysenapparat angeschlossen.

Für die Berechnung der Kohlensäure- bzw. der Sauerstoffspannung aus den gefundenen perzentuellen Werten in der Analysenluft ist folgendes zu berücksichtigen: Wenn der Kohlensäuregehalt der Analysenluft z. B. 7% und der um die Wasserdampfspannung verminderte Atmosphärendruck 700 mm Hg beträgt, so würde die Kohlensäurespannung $700 \times 7 : 100 = 49$ mm Hg betragen; durch die Erhöhung der Temperatur im Saturator findet jedoch entsprechend dem Boyle-Lussacschen Gesetze eine Erhöhung des Drucks und eine Änderung der Wasserdampfspannung statt; die Berechnung der Kohlensäurespannung erfolgt daher nach folgender Gleichung, wenn die Zimmertemperatur z. B. 20° C beträgt: Kohlensäurespannung = % Kohlensäure × (Barometerstand — Wasserdampfspannung bei 20° C) × $273 + 38 : 273 + 20$ (Ableitung aus dem Boyle-Lussacschen Gesetze).

Für die Aufstellung der Kohlensäurespannungskurve des reduzierten Blutes wird das Blut im Saturator zunächst etwa 5 Minuten lang mit reinem Wasserstoff geschüttelt; nachdem das Blut auf diese Weise reduziert ist, werden Kohlensäure-Stickstoffgemische verschiedenen Kohlensäuregehalts in das Blut eingeleitet; dann wird das Verhalten der verschiedenen Kohlensäurespannungen zum Kohlensäuregehalte des Blutes auf einer Kurve verzeichnet.

Zur Bestimmung der Kohlensäurespannungskurve des sauerstoffgesättigten Blutes wird das Blut zuerst durch Schütteln mit atmosphärischer Luft mit Sauerstoff gesättigt, dann werden Luftgemische verschiedenen Kohlensäuregehalts eingeleitet, deren Sauerstoffgehalt dem Sauerstoffgehalte der atmosphärischen Luft gleich sein muß. Die Aufstellung der Spannungskurve erfolgt in analoger Weise wie beim reduzierten Blute.

Nach vor kurzem erschienenen Arbeiten von Peters und seinen Mitarbeitern (Journ. of biol. chem. Vol. 59. 1924) kann die Kohlensäurespannungskurve nach Bestimmung eines einzigen Punktes der Kurve ihrem ganzen Verlaufe nach durch Berechnung dargestellt werden.

IV. Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung.

Unter besonderer Berücksichtigung der Farbstoffmethode.

Von

R. Seyderhelm und **W. Lampe**-Göttingen.

Mit 2 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

1. Abderhalden: Zeitschr. f. Biol. Bd. 43 (N. F. 25), S. 125 u. 443. 1902.
2. — und Schmid: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 66, S. 120. 1910.
3. Arnold, Carrier, Smith and Whipple: Americ. journ. of physiol. Vol. 56, p. 313. 1921.
4. Arthaud: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 143, p. 782. 1906.
5. Bainbridge and Trevan: Journ. of physiol. Vol. 51, p. 460. 1917.
6. Bakwin and Rivkin: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 27, p. 340. 1924.
7. Barrat and Yorke: Proc. of the roy. soc. of London Vol. 81 B, p. 381. 1909.
8. Bauer und Aschner: Wien. klin. Wochenschr. 1919. S. 1204.
9. — — Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 270. 1922.
10. Becher: Med. Klinik Bd. 16, S. 1086. 1920.
11. Behrens: Inaug.-Diss. Göttingen 1922.
12. v. Behring: Beiträge z. exp. Therapie 1912. H. 12.
13. Bennhold: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 32. 1923.
14. — Klin. Wochenschr. Bd. 3, Nr. 38. 1924.
15. — Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1537.
16. Bing: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 84, p. 315. 1921.
17. Bischoff: Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. Bd. 7, S. 331. 1855.
18. — Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. Bd. 9, S. 65. 1858.
19. Blake: Philadelphia med. examiner 1849. p. 459.

20. Bock: Arch. f. intern. Med. Bd. 27, S. 83. 1921.
21. Boenheim und Fischer: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 41, S. 553. 1920.
22. Bogendörfer und Nonnenbruch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 389. 1920.
23. Bollinger: Münch. med. Wochenschr. 1886. S. 73.
24. Bönniger: Berlin. klin. Wochenschr. 1909. S. 161.
25. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, S. 450. 1919.
26. Boycott: Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 16, p. 485. 1912.
27. — and Douglas: Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 13, p. 256, 414. 1909.
28. Brodin, Richet et Saint Girons: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tom. 18, p. 8. 1919.
28a. Broun: Journ. of exp. med. Vol. 36, p. 481. 1922 and Vol. 37, p. 113, 187, 207. 1923.
29. Brown and Giffin: Americ. journ. of the med. sciences Vol. 166, p. 489. 1924.
30. — and Keith: Arch. of internal med. Vol. 33, p. 217. 1924.
31. Brozeit: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 353. 1870 und Inaug.-Diss. Königsberg 1871.
32. Bürker: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 167, S. 143. 1917.
33. Büttner: Inaug.-Diss. Göttingen 1923.
34. Cardenal: Rev. clin. de Madrid 1914. Nr. 1. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 35, S. 842.
35. Carrier, Lee and Whipple: Americ. journ. of physiol. Vol. 61, p. 138. 1922.
36. Cohnstein und Zuntz: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 34, S. 173. 1884.
37. — — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 303. 1888.
38. de Crinis: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 99, S. 131. 1917.
39. Dale and Laidlaw: Journ. of physiol. Vol. 52, p. 355. 1918/1919.
40. Dawson: Americ. journ. of physiol. Vol. 4, p. 1. 1901.
41. — Evans and Whipple: Americ. journ. of physiol. Vol. 51, p. 221. 1920.
42. Denny: Arch. of internal med. Vol. 27, p. 38. 1921.
43. Deyke Pascha: Internat. med. Rev. 1907. p. 39. Zit. von Oerum und Erlanger.
44. Domarus: Methodik der Blutuntersuchung. Berlin 1921.
45. Donatus: De Medica historia mirabili libri Vol. 6, p. 125. Venetiis 1597. Zit. von Herbst.
46. Douglas: Journ. of physiol. Vol. 33, p. 493. 1905.
47. — Journ. of physiol. Vol. 40, p. 472. 1910.
48. — Haldane, Henderson and Schneider: Phil. trans. London Vol. 203 B, p. 185. 1913.
49. Dreyer and Ray: Phil. trans. London Vol. 201 B, p. 133. 1910.
50. — — Phil. trans. London Vol. 202 B, p. 191. 1911.
51. — — and Walker: Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 17, p. 143. 1912.
52. — — — Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 28, S. 299. 1913.
53. Dubois and Dubois: Arch. of internal med. Vol. 17, p. 863. 1916.
54. Edwards: Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée Tom. 1, p. 308. Paris 1857.
55. Ehrlich und Lazarus: Die Anämie. Nothnagels Handbuch Bd. 8, S. 3. 1898.
56. Erlanger: Physiol. review Vol. 1, p. 177. 1920.
57. — and Gasser: Americ. journ. of physiol. Vol. 49, p. 151. 1919.
58. Feringa und v. Creveld: Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Tom. 6, p. 137. 1922.
59. — — Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Jg. 65, S. 1997. 1922.
60. Fjelstrup: Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 9, S. 215. 1899.
61. Franke and Benedikt: Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 6, p. 618. 1921.
62. Fries: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 69, S. 340. 1911.
63. Fröhlich und Zak: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 41. 1924.
64. Funke: Lehrbuch der Physiologie. 2. Aufl. S. 6.
65. Gasser. Erlanger and Meek: Americ. journ. of physiol. Vol. 50, p. 31. 1919.
66. Goldberg: Inaug.-Diss. Göttingen 1924.
66a. — und Seyderhelm: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 45, S. 154. 1925.
67. Gottschalk und Nonnenbruch: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 96, S. 115. 1923.

68. Gréhant et Quinquaud: Journ. de l'anat. et de la physiol. Tom. 18, p. 564. 1882/83.
69. Greppi e Ratti: Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia. Jg. 36, p. 289. 1924.
70. Griesbach: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 1289.
71. Gscheidlen: Arb. a. d. physiol. Labor. Würzburg Bd. 2, S. 143. 1869.
72. — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 7, S. 530. 1873.
73. — und Spiegelberg: Arch. f. Gynäkol. Bd. 4, S. 112. 1872.
74. Gueissaz und Wanner: Schweiz. med. Wochenschr. 1922. S. 1173 u. 1216.
75. de Haan und Bakker: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 199, S. 125. 1923.
76. Hahnhardt: Inaug.-Diss. Göttingen 1921.
77. Haldane and Smith: Journ. of physiol. Vol. 25, p. 331. 1899.
78. — and Boycott: Journ. of hyg. Vol. 3, p. 95. 1903.
79. Hales: Haemostatique, traduite par Mr. de Sauvages, Genève 1744. Halle 1748.
80. Hall and Eubank: Journ. of exp. med. Vol. 1, p. 656. 1896.
81. v. Haller: Physiologie Bd. 2. 1769.
82. Harris: Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 1, p. 142. 1920.
83. Harvey: De motu cordis. Frankfurt 1628. London 1760.
84. Hayem: Leçons sur les modifications du sang. Paris 1882.
85. Heidenhain: Arch. f. physiol. Heilk. N. F. Bd. 1, S. 507 u. 536. 1857.
86. Herbst: Commentatio historico-critica in qua de quantitate sanguinis etc. Göttingen 1822.
87. Herzfeld: Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1272.
88. Heß: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 200. 1921.
89. Hintze: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6, S. 113. 1910.
90. Hooper, H. P. Smith, Belt and Whipple: Americ. journ. of physiol. Vol. 51, p. 205. 1920.
91. Hopmann und Schüler: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 148. 1922.
92. Hühnerfauth: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 76, S. 310. 1879.
93. Javal et Boyet: Paris méd. Tom. 33, p. 45. 1919.
94. Jolly et Stini: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 58, p. 835. 1905.
95. Jolyet et Lafont: Gaz. méd. de Paris 1877. p. 349.
96. Kaboth: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1923. Nr. 13.
97. Kämmerer und Waldmann: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 524. 1913.
98. Karczag und Paunz: Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 39 u. a. O.
99. Keil: Zit. von Herbst.
100. Keith, Rowntree and Geraghty: Arch. of internal med. Vol. 16, p. 547. 1915. Vgl. auch Miller.
101. — Americ. journ. of the med. sciences Vol. 165, p. 174. 1923.
102. Klumker: Inaug.-Diss. Göttingen 1923.
103. Koch und Jakobovits: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 1, S. 2518.
104. Koeppe: Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 904.
105. Kollert: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 97, S. 287. 1923.
106. Kottmann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 54, S. 356. 1906.
107. Kröber: Journ. f. Landwirtschaft Bd. 48, S. 357. 1900.
108. Krogh et Harrop: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 84, p. 325. 1921.
109. Krumbhaar and Chanutin: Journ. of exp. med. Vol. 35, p. 848. 1921.
110. Lampe: Bisher nicht veröffentlicht.
111. — Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 181.
112. Laquer: Klin. Wochenschr. 1924. S. 7.
113. Lamson and Nagayama: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 15, p. 331. 1920.
114. — and Rosenthal: Americ. journ. of physiol. Vol. 63, p. 358. 1923.
115. — Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 7, p. 169. 1915.
116. — and Keith: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 8, p. 247. 1916.
117. — Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 16, p. 125. 1920.
118. Lee, Carrier and Whipple: Americ. journ. of physiol. Vol. 61, p. 149. 1922.
119. — and Whipple: Americ. journ. of physiol. Vol. 56, p. 328. 1921.
120. Lehmann und Weber: In Lehmann: Lehrbuch der physiologischen Chemie Bd. 2, S. 259. Herausg. Leipzig 1850.
121. — Willibald: Inaug.-Diss. Straßburg 1902.

122. Lepehne: Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 342.
123. Lindeman: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 70, p. 1209. 1918.
124. — Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 70, p. 1292. 1918.
125. Linder, Lundsgaard, van Slyke and Stillman: Journ. of exp. med. Vol. 39, p. 921. 1924.
126. Loewy, A.: Berlin. klin. Wochenschr. 1909. S. 1393.
127. — Julius: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 41, S. 337 u. 818. 1920.
128. Lucas and Dearing: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 21, p. 96 and Proc. Americ. pediatr. society Vol. 32, p. 65. 1920.
129. Lyon: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 84, S. 207. 1881.
130. Magalhães: Mem. do inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janairo Vol. 4, p. 158. 1912.
131. Magnus: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 68. 1900.
132. Mahnert: Arch. f. Gynäkol. Bd. 114, S. 168. 1920.
133. Malassez: Arch. internat. de physiol. 1874. p. 797.
134. — Arch. internat. de physiol. 1875. p. 261.
135. Markoff, Müller und Zuntz: Veröffentlichungen der Zentralstelle für Balneologie 1911. H. 4, S. 1.
136. Matthes, Zeißler und Hürter: Zit. v. Behring.
137. Meek and Gasser: Americ. journ. of physiol. Vol. 47, p. 302. 1918.
138. Mendershausen: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 97, S. 468. 1923.
139. Meyer-Bisch und Lampe: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 761. 1924.
140. Miller, Keith and Rowntree: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 65, p. 779. 1915. Zit. von Mahnert.
141. Moor: Cognitat. de instauratione medicinae Tom. 1, p. 49. Armstelod 1695. Zit. nach Herbst.
142. Morawitz: Volkmanns klinische Vorträge. Inn. Med. 1907. Nr. 139.
143. — und Siebeck: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 364. 1908.
144. Moscati e Napolitano: Rif. med. Jg. 38, p. 435. 1922.
145. Müller, Erich: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72, Erg.-H., S. 176. 1910.
146. — Franz: Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1901. S. 459.
147. — — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 164, S. 436. 1901.
148. — — Im Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. 3, Nr. 2, S. 748. 1910.
149. — Otfried: Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 1819.
150. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923.
151. Yanagawa: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 9, p. 75. 1916.
152. Nakagawa: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 402. 1923.
153. Nelson: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 340. 1909.
154. Neubauer, W.: Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 520.
155. Nonnenbruch: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89, S. 200. 1921.
156. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, S. 218. 1921.
157. — und Szyska: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 86, S. 281. 1920.
158. Oerum: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 93, S. 356. 1908.
159. Okuneff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 579. 1923.
160. — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 204, S. 261. 1924.
161. — Biochem. Zeitschr. Bd. 147, S. 103. 1924.
162. — Biochem. Zeitschr. Bd. 149, S. 534. 1924.
163. Osborne: Journ. of physiol. Vol. 36, p. 48. 1907.
164. Paltauf: In Kolle-Wassermann Bd. 2, Nr. 1, S. 599. 1913.
165. Pamart: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1899. p. 121.
166. Panum: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 29, S. 241. 1864.
167. Paulinus: Miscellan. naturae curiosorum. Dez. 2, An. 7, Appendix p. 124. Nürnberg 1789. Zit. nach Herbst.
168. Pembrey and Gürber: Journ. of physiol. Vol. 15, p. 449. 1894.
169. Petersen, Levinson and Hughes: Journ. of immunol. Vol. 8, p. 323. 1923.
170. Petroff: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 252, S. 550. 1924.
171. Piticariu: Wien. klin. Wochenschr. 1923. S. 68.
172. Plesch: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 6, S. 380. 1909.
173. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 93, S. 241. 1922.

174. Pohle: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 203, S. 558. 1924.
175. Preyer: Ann. d. Chem. u. Pharmazie Bd. 140, S. 187. 1866.
176. Pütter: Die Naturwissenschaften 1913. S. 1029.
177. Mc Quarrie and Davis: Americ. journ. of physiol. Vol. 51, p. 257. 1920.
178. Quinke: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20, S. 1. 1877.
179. Ranke: Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.
180. Rasmussen and Rasmussen: Americ. journ. of physiol. Vol. 44.
181. Ratner: Inaug.-Diss. Basel 1914.
182. Reiß: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10, S. 531. 1913.
183. Robertson and Bock: Spec report Nr. 25 Med. res. com. 1919. p. 213. Zit. nach Erlanger.
184. Sahli: Klinische Untersuchungsmethoden Bd. 2 S. 1. 1914.
185. Sander und Kronecker: Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abhandl. 1881. S. 471.
186. Salvesen: Journ. of biol. chem. Vol. 40, p. 109. 1919.
187. Saxl und Scherf: Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 38.
188. Schenk: Observationes medicae Bd. 1, S. 146. Frankfurt 1600. Zit. nach Herbst.
189. Schücking: Berlin. klin. Wochenschr. 1879. S. 581.
190. Schulemann: Biochem. Zeitschr. Bd. 80, S. 1. 1917.
191. Schultze: Inaug.-Diss. Göttingen 1920.
192. Schürer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 171. 1911.
193. Scott, Rabinowitz and Rupp: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, p. 227. 1924.
194. Seulberger: Inaug.-Diss. Göttingen 1922.
195. Seyderhelm und Lampe: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 403. 1922.
196. — — Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 410. 1922.
197. — — Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 177. 1923.
198. — — Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 32.
199. — — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 98, S. 430. 1924.
200. — — Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 1. 1924.
201. — — Bisher unveröffentlicht.
202. — und Wintgen: Bisher unveröffentlicht.
203. Sherrington and Copemann: Journ. of physiol. Vol. 14, p. 52. 1893.
204. van Slyke and Salvesen: Journ. of biol. chem. Vol. 40, p. 103. 1919.
205. Smith, Harry P.: Americ. journ. of physiol. Vol. 51, p. 221. 1920.
206. — — Im Druck, persönliche Mitteilung.
207. — — Arnold and Whipple: Americ. journ. of physiol. Vol. 56, p. 336. 1921.
208. — Lorrain: Transact. pathol. soc. London Vol. 51. 1900.
209. — A. H. and Mendel: Americ. journ. of physiol. Vol. 53, p. 323. 1920.
210. Sonnenfeld: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 508. 1924.
211. Sörensen: Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 215. 1909.
212. Staehelin: Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 3.
213. Stander and Creadik: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 35, Nr. 395, p. 1. 1924.
214. Stark und Sonnenfeld: Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1401.
215. Steinberg: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 7, S. 101. 1873.
216. Subbotin: Zeitschr. f. Biol. Bd. 7, S. 185. 1871.
217. Suter und Jaquet: Mieschers ges. Abhandl. 1897. S. 533 und Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte Bd. 28, S. 104. 1898.
218. Tarchanow: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 23, S. 548. 1880 und Bd. 24. S. 203 u. 525. 1881.
219. Tupoumoff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 26, S. 409. 1881.
220. Utheim: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 20, p. 366. 1920.
221. Valentin: Repet. f. Anat. u. Physiol. Bd. 2, S. 281. 1837 und Versuche einer physiol. Patholog. Leipzig 1866.
222. Veil: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 15, S. 148. 1917.
223. Villa: Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia Jg. 36, p. 239. 1924 und Klin. Wochenschrift 1924. Nr. 43.
224. Vierordt: Zit. von Panum.
225. — Die Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeit des Blutes. Frankfurt 1858.

226. Vierordt: Arch. f. physiol. Heilk. N. F. Bd. 2, S. 527. 1858.
227. – Arch. f. physiol. Heilk. Bd. 13, S. 259. 1854.
228. Volhard: Im Handbuch von Mohr - Staehelin Bd. 3, 2, S. 1149.
229. Weber, Parkes: Quart. journ. of med. Vol. 2, Nr. 5. 1908.
230. Weißenfels: Inaug.-Diss. Göttingen 1923.
231. Welcker: Prager Vierteljahrsschr. Bd. 44, S. 11. 1854.
232. – Zeitschr. f. rationelle Med. 3. Reihe. Bd. 4, S. 145. 1858.
233. Wertheimer: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 354. 1923.
234. Whipple and Hooper: Journ. of exp. med. Vol. 17, p. 612. 1913.
235. – Hopper and Robscheit: Americ. journ. of physiol. Vol. 53, p. 151. 1920.
236. – – – Americ. journ. of physiol. Vol. 53, p. 167. 1920.
237. – – – Americ. journ. of physiol. Vol. 53, p. 206. 1920.
238. – – – Americ. journ. of physiol. Vol. 53, p. 236. 1920.
239. – – – Americ. journ. of physiol. Vol. 53, p. 263. 1920.
240. White, Hale: Lancet 1912. p. 7.
241. – and Erlanger: Americ. journ. of physiol. Vol. 54, p. 1. 1920.
242. Zuntz und Plesch: Biochem. Zeitschr.: Festband, S. 47. 1908.
243. – Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 35, S. 1365. 1911.
244. Broun: Journ. of exp. med. Vol. 36, p. 481. 1922 and Vol. 37, p. 113, 187, 207. 1923.

I. Historische Einleitung.

Eine exakte und in ihrer Anwendung einfache Methodik der Blutmengenbestimmung gestattet neue Einblicke in das physiologische und pathologische Geschehen im Organismus, die ohne deren Hilfe schlechterdings nicht gewonnen werden können. So ist es nicht verwunderlich, daß es bis heute das Ziel vieler Autoren gewesen ist, eine zuverlässige Methode der Blutmengenbestimmung auszuarbeiten. Die Vielgestaltigkeit der eingeschlagenen Wege und die große Anzahl der vorliegenden Arbeiten zeigen jedoch am besten, daß die ideale Methode zur Bestimmung der Blutmenge noch nicht gefunden ist. Zweck dieser Arbeit soll es sein, nach einer kurzen Schilderung der bisher hauptsächlich verwandten Methoden einen Weg der Blutmengenbestimmung, der neuerdings von amerikanischen Autoren mit Erfolg eingeschlagen wurde, eingehender zu besprechen und eine ausführliche Übersicht der mit dieser und ähnlichen Methoden gewonnenen Aufschlüsse zu übermitteln. Ältere ausführliche Übersichten über die Methodik der Blutmengenbestimmung liegen von Herbst (86), Edwards (54), Hayem (84), Plesch (172), Pütter (176) u. a. vor. Auch in manchen der später zitierten Arbeiten finden sich kurz gefaßte Übersichten. Die letzte dieses Arbeitsgebiet betreffende Monographie wurde 1920 von Erlanger (56) veröffentlicht. Wenn wir jetzt nur 5 Jahre später schon wieder über die Blutmengenbestimmung referieren, sind dafür mehrere Gründe bestimmend: Einmal ist die Erlangersche Monographie in englischer Sprache geschrieben und nicht allgemein zugänglich, dann ist in den letzten 5 Jahren eine größere Anzahl wichtiger einschlägiger Arbeiten erschienen.

Zu einer Zeit, in der man noch nicht dazu übergegangen war, die Blutmenge experimentell zu ermitteln, versuchte man, sich auf Grund klinischer Erfahrungen ein ungefähres Bild über die Blutmengenverhältnisse beim Menschen zu machen. Wenn z. B. ein Patient durch eine zu Blutungen führende Krankheit eine bestimmte Menge Blut verlor, so mußte eben die tatsächlich im Körper befindliche Blutmenge letztere übertreffen. Bei einer derartigen Betrachtungsweise waren die Ärzte oft nur auf die Angaben ihrer Klienten über Blutverluste angewiesen, und es ist anzunehmen, daß die Patienten von damals nicht

minder wie die von heutzutage unter dem Einfluß eines ungewohnten, aufregenden Ereignisses unbewußt ihre Zahlenangaben übertrieben; andererseits wurde dabei auch der Phantasie des Arztes ein großer Spielraum gelassen. Des historischen Interesses halber seien hier einige Angaben aus alter Zeit angeführt.

Marcellus Donatus (45) (1597) beobachtete einen Kranken, der während eines Tages und zweier Nächte infolge Nasenblutens 20 Pfund (1 medizinisches Pfund = 360 g) Blut verlor.

Joh. Schenk (188) (1600) berichtet von einem Patienten, der an Hämorrhoiden litt, 45 Tage lang täglich mehr als 2 Pfund Blut entleerte und schließlich doch genas.

Paulinus (167) (1789) erzählt uns von einem Blutverlust, wie er in der Literatur wohl einzig dasteht. Nach ihm verlor eine adelige Matrone im Verlauf eines einzigen Jahres durch Nasenbluten 400 Nachtgeschirre Blut und durch weitere 50 Aderlässe 1000 Pfund Blut.

II. Direkte Blutmengenbestimmungsmethoden.

Schon frühzeitig ging man dazu über, die Blutmenge beim Tiere auf experimentellem Wege zu bestimmen. Anfangs ließ man das Versuchstier einfach aus einer Ader verbluten, bestimmte das Gewicht des erhaltenen Blutes und setzte es zum Körpergewicht ins Verhältnis.

Harvey (83) (1628) glaubte, daß Hund und Schaf nicht mehr als 4 Pfund Blut enthielten, die menschliche Blutmenge schätzte er auf 9 Pfund.

Barthold Moor (141) (1695) fand bei einem 48 Pfund schweren Hunde, den er aus der Cruralarterie verbluten ließ, 4 Pfund Blut = $^1/_{12}$ des Körpergewichts.

Hales (79) (1744) gewann von einer Schimmelstute, der er die linke Vena jugularis und Arteria temporalis öffnete, 28—29 Pfund Blut. Die Blutmengen des Menschen veranschlagte er zu 25 Pfund.

Albrecht v. Haller (81) (1760) sammelte das Blut eines enthaupteten Verbrechers und fand den Wert von 30 Pfund. Er machte den Vorschlag, aus dem Vergleich des Blutgewichtes eines entbluteten Tieres und dessen Eigengewicht mit dem Eigengewicht des Menschen die Blutmenge des letzteren zu ermitteln.

Jakob Keil (99) glaubte, die menschliche Blutmenge mit 100 Pfund (36 Liter!) ansetzen zu dürfen.

Ernst Herbst (86) (1822), der selbst bei den verschiedensten Tierarten durch einfache Verblutung die Blutmenge zu bestimmen versuchte, gibt in seiner Fakultätspreisschrift eine reiche Übersicht über die bis dahin mittels dieser Methode erzielten Resultate.

Bollinger (23) entblutete ebenfalls seine Versuchstiere. Bei Ermittlung der Blutmenge bediente er sich der von Panum gemachten Erfahrung, daß sich das aus dem Kadaver auslaufende Blut zur eigentlichen Gesamtblutmenge verhält wie 2: 3.

Lehmann und Weber (120) bestimmten das Gewicht zweier Verbrecher vor und nach der Hinrichtung und ermittelten so die ausgelaufene Blutmenge. Darauf injizierten sie Wasser in die Gefäßbahn, bis die Flüssigkeit farblos ablief. Aus dem Vergleich des Trockenrückstandes dieser Flüssigkeit mit dem des eigentlichen Blutes berechneten sie die im Körper zurückgebliebene Blutmenge. Auch dieses Verfahren vermeidet nicht die Fehlerquellen, die den einfachen Entblutungsmethoden eigen sind: einmal kann in einzelnen Gefäßgebieten Blut zurückbleiben, dann kann während der Entblutung Flüssigkeit aus dem Gewebe ins Blut nachströmen und die ausgeflossene Blutmenge größer erscheinen lassen, als sie in Wirklichkeit ist; so fand schon Vierordt (224) in dem zuletzt ausgeflossenen Blut eines zur Verblutung bestimmten Tieres nur einige 50% der anfangs im Blut in der Raumeinheit befindlichen Erythrocyten. Dazu kommt bei dem letzten Verfahren noch eine weitere Fehlerquelle: Durch die Infusion können Salze in die Zirkulation ausgewaschen werden und einen größeren Trockenrückstand vortäuschen, ganz abgesehen davon, daß die hämolytische Flüssigkeit ihrerseits ins Gewebe des toten Körpers diffundieren kann.

Fjelstrup (60) durchspülte zu Konservierungszwecken Schweine, die mit einem Schußapparat getötet waren, mit Salzlake. Aus dem Chlorgehalt der Lake, des Blutes und der Lake-Blutmischung versuchte er die Blutmenge zu bestimmen.

Eine wesentliche Verbesserung der direkten Methoden veröffentlichte Welcker (231/232) im Jahre 1854 bzw. 1858. Welcker gewann den Hauptteil des Blutes der durch Dekapitation getöteten Tiere durch Verblutung. Das im Körper zurückbleibende Blut wurde durch Ausspülung der Gefäße mit Wasser gewonnen und schließlich der letzte Rest durch Auswaschen des fein zerhackten Körpers. Die Menge des direkt erhaltenen Blutes wurde durch vergleichende Farbenprüfung mit einer Farbenskala errechnet. Die Farbenskala wurde in der Regel gebildet aus 5 Reagensgläschen mit 20 ccm Wasser, in denen 30, 35, 40, 45 und 50 cmm Blut (400—666fache Verdünnung) gelöst waren. In gleicher Weise wurde mit der Blut in starker Verdünnung enthaltenden Spülflüssigkeit vorgegangen. Die Galle und der Darminhalt wurden zuvor entfernt, da diese Bestandteile imstande sind, die colorimetrische Bestimmung zu erschweren oder gar zu vereiteln.

Bischoff (17/18) (1855 und 1858) bestimmte mit dieser Methode an zwei Hingerichteten die Blutmenge mit 74 g pro kg Körpergewicht.

Heidenhain (85) (1857) bediente sich der Welckerschen Methode mit der Modifikation, daß er die Organe nach der Ausspülung mit Wasser auslaugte und dann auspreßte. Wegen der ungleichen Farbkraft von arteriellem und venösem Blut machte er mit beiden Kontrollblutproben je eine Bestimmung und berücksichtigte den Mittelwert.

Gscheidlen (71/72/73) (1869) bestimmte den Gehalt des Muskelhämoglobins des Hundes mit etwa 4—5% des Gesamthämoglobins. Da nach seiner Ansicht die Auslaugung der Muskulatur eine große Fehlerquelle in die Blutmengenbestimmung einführt, unterließ er die Extraktion der Muskulatur ganz. Die Versuchstiere wurden mit Kohlenoxyd getötet und so das in Arterie und Vene gleichgefärbte Kohlenoxydhämoglobin verwandt.

Ranke (179) (1871) empfahl zur Erzielung farbengleicher Blutproben bei der Blutmengenbestimmung ein Standardgemisch von arteriellem und venösem Blut oder die Überführung der Blutproben in Oxyhämoglobin durch Schütteln an der Luft. Malassez (133) (1874) und später Jolly und Stini (94) sowie Cohnstein und Zuntz (36) entbluteten die Versuchstiere, durchspülten die Gefäße und macerierten die zerstückelten Organe. Als Index der Verdünnung benutzten sie nicht das Hämoglobin, sondern die Zahl der in der Raumeinheit vorhandenen Erythrocyten. Brodin, Richet und Saint Girons (28) verzichteten auf Macerierung und Zerstücklung der Organe.

Steinberg (215) (1873) verdünnte nach dem Vorschlag von Preyer (175) Blutprobe und Waschflüssigkeit so lange, bis bei spektroskopischer Beobachtung grüne Strahlen passierten, und errechnete aus den erhaltenen Daten die Blutmenge.

Brozeit (31) (1871) verwandte zur Blutmengenberechnung die Werte des aus einem bekannten Volumen des angesäuerten Blutes bzw. der Waschflüssigkeit durch Ätherextraktion gewonnenen Hämatins.

Franz Müller (146/147/148) nahm als Spülflüssigkeit 0,9% Kochsalzlösung mit einem Zusatz von 1% Ammoniumoxalat. Bei der nachfolgenden Auslaugung fand er 8—13% des Gesamthämoglobins noch in den Knochen des Hundes. Auch er bediente sich zuletzt wie Plesch bei der Auslaugung einer Presse.

Plesch (172) (1909) verbesserte die Methode weiter. Er arbeitete mit künstlicher Atmung, infundierte 0,9%ige Kochsalzlösung mit einem Zusatz von Ammoniumoxalat und verwarf, um colorimetrische Täuschungen auszuschließen, Galle, Harnblaseninhalt, Augen, Darminhalt, Hirn und Rückenmark. Den zerstückelten Tierbrei preßte er nach dem Auslaugen mit Wasser bei 300 Atmosphären Druck aus. Das erhaltene Hämoglobin bestimmte er in seinem Chromophotometer.

Suter und Jaquet (217) (1897) versuchten bei der Durchspülung mit 1%iger Kochsalzlösung den Kreislauf künstlich dadurch zu unterhalten, daß sie Kaninchen etwa 500 ccm Flüssigkeit in die Jugularvene injizierten und die Flüssigkeit aus der Carotis herauslaufen ließen, und dann, wenn das Herz erlahmte, unter gleichzeitiger Massage die weitere Flüssigkeit unter rhythmischer Druckveränderung infundierten. Ähnliches führten Dreyer, Ray und Walker (49/50/51/52) aus, die die Infusion von Lokescher Lösung solange das Herz noch schlug, in der Minute 10—15 Sekunden unterbrachen. In den so ausgewaschenen Geweben fanden sie 1% oder weniger Hämoglobin.

Die Welckersche Methode wurde zum Teil mit einigen Modifikationen von einer ganzen Reihe weiterer Autoren, so von Panum (166), Subbotin (216), Jolyet und Lafont (95), Schücking (189), Abderhalden (1), Boycott (26), Smith, Arnold und Whipple (207) u. a. verwandt. Über die Anwendung der Methode zur Blutmengenbestimmung der Placenta vgl. Willibald Lehmann (121).

Harris (82) stellte die Blutmenge folgendermaßen fest: Dem Versuchstier wird 1 ccm Blut entnommen, auf 200 Teile Wasser verdünnt und Leuchtgas hindurchgeleitet. Darauf erfolgt Verblutung des Tieres aus der Femoralis bei gleichzeitiger Infusion von 7% Gummikochsalzlösung. Auch von dieser Mischung wird eine Probe mit Kohlenoxyd behandelt. Kurz vor dem Tode wird eine 3. Blutprobe von wiederum 1 ccm entnommen und mit Kohlenoxyd gesättigt. Die Proben werden im Tauchcolorimeter als Kohlenoxydhämoglobin bestimmt und aus den erhaltenen Werten die Blutmenge berechnet.

Die angeführten Methoden erlaubten naturgemäß nur eine einzige Blutmengenbestimmung und sind daher zur Prüfung experimenteller und pathologischer Veränderungen der Blutmenge kaum zu gebrauchen. Ihre Wichtigkeit wird jedoch dadurch nicht geschmälert, da sie die Möglichkeit bieten, andere Blutmengenbestimmungen in großen Zügen auf ihre Richtigkeit hin zu prüfen. Wegen der allen diesen Methoden noch anhaftenden Mängel sei auf die Bemerkungen von Lamson und Nagayama (113) die Aufmerksamkeit gerichtet. Diese Autoren wiesen darauf hin, daß auch bei den Entblutungsmethoden im Grunde nur auf eine Komponente des Blutes, nämlich die Zellen bzw. ihren Hämoglobingehalt Rücksicht genommen und auf die ungleiche Verteilung der Zellelemente im Plasma nicht gebührend geachtet wird. Ferner sei an Funke (64) erinnert, der wegen der in verschiedenen Gefäßprovinzen verschiedenen Färbekraft des Blutes Bedenken gegen eine colorimetrische Methode äußerte.

III. Indirekte Blutmengenbestimmungsmethoden.

Aus den oben erörterten Gründen richtete sich daher bald die Aufmerksamkeit darauf, eine Blutmengenbestimmungsmethode ausfindig zu machen, die es erlaubt, am lebenden Individuum zu arbeiten. Die Mehrzahl der in der Folgezeit ausgearbeiteten Verfahren greift auf das Grundprinzip zurück: einen Stoff direkt in die Blutbahn einzuführen, und aus der Verdünnung, die dieser Stoff in der Blutbahn erleidet, auf die Gesamtblutmenge zu schließen. Die ideale Methode wäre die Einführung eines Stoffes, der sich gleichmäßig zwischen Plasma und Zellanteil des Blutes verteilt. Leider gibt es einen solchen Stoff nicht. Einige der zu erwähnenden Methoden benutzen die Eigenschaft der roten Blutkörperchen bzw. deren Hämoglobin, sich mit eingeführten Gasen zu beladen. Andere beruhen auf der Verdünnung eines injizierten Stoffes im Plasma. Genau genommen werden also durch diese Methoden einerseits das Gesamthämoglobin bzw. der Zellanteil, andererseits der Plasmaanteil des Blutes gemessen, und zwar des sich in Zirkulation befindenden Blutes. Rückschlüsse auf die Gesamtblutmenge mittels dieser Methode sind also nicht immer zulässig, da eben nicht alles Blut zirkuliert und das Verhältnis von Zelle zu Plasma in den einzelnen Körperregionen schwankt. Auf diese Fragen, die kürzlich Lamson und Nagayama erörterten, soll später noch eingegangen werden. Eine kleinere Anzahl von Methoden benutzt andere Wege als die direkte Einführung eines Stoffes in die Blutbahn. Sie können jedoch keinerlei Anspruch auf Genauigkeit machen.

Zu den letzteren Methoden gehört diejenige von Morawitz (142/143): Mittels des Plethysmographen wird das Volumen des durch Arterienkompression anämisierten Armes und später das des normal durchbluteten Armes gemessen. Aus der Volumdifferenz schließt man auf das Blutvolumen des Armes. Der so erhaltene Wert wird zum Körpergewicht in Beziehung gebracht. Es wird also statt der Gesamtblutmenge nur ein Vergleichswert

ermittelt, der über die Blutmengenverhältnisse eines einzigen Körperbezirks orientiert. Die Methode setzt voraus, daß einer gleichgroßen Muskelmasse immer die gleiche Blutmenge entspricht, ferner ist sie nach Morawitz' Angabe in extremen Fällen wie starker Abmagerung oder schwächlicher Muskulatur bei gleichzeitigem Fettreichtum nicht anwendbar. O. Müller (149) modifizierte die Methodik, indem er den Arm durch Eintauchen in Quecksilber anämisierte.

Vierordt (225/226) berechnete aus der in einer Systole ausgeworfenen Blutmenge und der Zahl der Systolen während der Dauer eines Kreislaufs die Blutmenge. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß die einzelnen Werte, die zur Berechnung nötig sind, beim Menschen nicht mit absoluter Genauigkeit feststehen, und daß sie unter pathologischen Verhältnissen sicher in einem großen Ausmaß variabel sind, also im einzelnen Falle jedesmal bestimmt werden müßten. Arthaud (4) empfahl zur Feststellung von Variationen der Blutmenge die Berücksichtigung des Verhältnisses von $\sqrt{\frac{\text{Blutdruck}}{\text{Pulszahl}}}$.

Eine andere von Vierordt (227) angegebene Methode basiert auf dem Gedanken, daß nach einem Aderlaß ein Zeitpunkt kommen wird, zu dem die entnommene Blutmenge durch Flüssigkeit, die aus den Geweben in die Blutbahn einströmt, gerade kompensiert ist; dann ließe sich durch Zählung der Erythrocyten in der Raumeinheit vor und nach dem Aderlaß die Blutmenge berechnen. Malassez (133/134) bestimmte mit dieser Methode die Blutmenge eines Menschen zu $^1/_{9,23}$ des Körpergewichts. Dreyer, Ray und Walker (49 bis 52) haben 1910 an 10 Kaninchen mittels dieser Methode die Blutmenge zu bestimmen versucht, nachdem zuvor Hühnerfauth (92), Lyon (129), Pembrey und Gürber (168), Hall und Eubank (80), Koeppe (104) und Dawson (40) in ihren Untersuchungen nach Aderlässen stark schwankende Erythrocytenwerte ermittelten. Die erstgenannten Autoren nahmen einen Aderlaß vor, der in seinem Ausmaß etwa $^1/_4$ der zu erwartenden Blutmenge entsprach und fanden 24—48 Stunden nach diesem eine etwa 24 Stunden anhaltende gleichmäßige Hämoglobinkonzentration. Sie nehmen an, daß in dieser Periode die durch den Aderlaß entfernte Blutmenge durch einströmende Flüssigkeit gerade ersetzt ist und daß die auf diese Periode folgende Zunahme der Hämoglobinkonzentration durch das dann folgende Einsetzen der Blutkörperchenregeneration bedingt ist. Aus der Hämoglobinkonzentration vor dem Aderlaß und der Hämoglobinkonzentration während des Konstantbleibens des Hämoglobinwertes sowie der mittels Aderlaß entfernten Blutmenge berechneten sie die Gesamtblutmenge. Nach ihren Ermittlungen ist die Blutmenge nicht eine Funktion des Körpergewichts, sondern eine Funktion der Oberfläche

$$\left(\text{Blutmenge} = \frac{\text{Körpergewicht} \,.\, 0{,}72}{\text{Konstante}}\right).$$

Eine unblutige Methode, die ebenfalls auf der Eliminierung eines Blutbestandteils beruht, veröffentlichte 1880 Tarchanow (218). Dieser Autor bestimmte vor und nach einem hochtemperierten Dampfbad den Hämoglobingehalt des Blutes. Aus diesen Daten und dem Gewichtsverlust nach dem Bad, der durch den Schweißausbruch verursacht wurde, wollte Tarchanow die Blutmenge ermitteln. Gegen ein derartiges Vorgehen machen sich starke Bedenken geltend. Denn ganz abgesehen von technischen Schwierigkeiten setzt einmal die Methode voraus, daß tatsächlich der gesamte Gewichtsverlust nach dem Schwitzbad auf Kosten des Blutplasmas zu setzen ist und andererseits daß während des Bades keinerlei Flüssigkeit aus dem Gewebe in die Blutbahn nachströmt.

In einer darauffolgenden Arbeit von „Tupoumoff“ (219) (auf Deutsch: „Der Stumpfsinnige“) wurde der abstruse Vorschlag gemacht, die Blutmenge des Menschen durch Hämoglobinbestimmung vor und nach Einnahme eines Abführmittels zu ermitteln. Diese von Anfang bis zu Ende auch in ihren Protokollen erdichtete Arbeit erwies sich nachträglich als ein anonymes Pamphlet gegen Tarchanow (s. oben).

Cardenal (34) bestimmte vor und nach Genuß von 200 ccm Wasser den Hämoglobingehalt nach Sahli. Er bediente sich zur Berechnung des arithmetischen Mittels mehrerer von 10 zu 10 Minuten gemachter Bestimmungen.

Subbotin (216) kam auf Grund seiner Versuche zu dem Schluß, daß beim Hund mit einiger Konstanz auf 100 g Körpergewicht 0,764 g Hämoglobin kommen. Er schlug vor, in einer Blutprobe einfach den Hämoglobingehalt zu ermitteln und aus diesem Wert und dem Körpergewicht des betreffenden Tieres die Blutmenge zu berechnen. Nach seinen

eigenen Angaben wies dies Verfahren jedoch gegenüber der Welckerschen Methode Differenzen bis zu 13% auf.

Ein anderer Weg der Blutmengenbestimmung ist, wie oben erwähnt, die künstliche Einführung eines Stoffes in die Blutbahn, aus dessen Verdünnung die Blutmenge berechnet wird.

Inhalationsmethoden.

Die ersten, die von der Eigenschaft der roten Blutkörperchen, sich mit Kohlenoxyd zu beladen, zur Bestimmung der Blutmenge Gebrauch machten, waren Gréhant und Quinquaud (68) (1882). Sie ließen eine abgemessene Menge Kohlenoxyd von Versuchshunden einatmen und bestimmten vor und nach der Kohlenoxydaufnahme den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und schlossen aus der Sauerstoffdifferenz auf den Kohlenoxydgehalt desselben und damit auf die Gesamtblutmenge.

Diese Methode wurde dann von Haldane und Smith (77, 78, 208) (1899) verbessert. Die genannten Autoren stellten vor der eigentlichen Blutmengenbestimmung zunächst die Sauerstoffkapazität — die der Kohlenoxydkapazität entspricht — des zu untersuchenden Individuums durch vergleichende Colorimetrie mit Ochsenblut von bekannter Sauerstoffkapazität fest. Darauf atmete die Versuchsperson eine bekannte unschädliche Menge Kohlenoxyd ein. In einer nach der Inhalation entnommenen Blutprobe wurde durch Colorimetrie gegen eine Carminlösung der Kohlenoxydgehalt des Blutes bestimmt und aus der Sauerstoffkapazität der geatmeten Kohlenoxydmenge und der prozentualen Kohlenoxydsättigung des Blutes auf die Gesamtblutmenge geschlossen.

Plesch (172, 173) ersann eine Methode, die den ungenauen Vergleich der Blutprobe gegen eine Carminlösung umging. Es wurde vor der Inhalation eine Blutprobe entnommen, und von dieser ein Teil 1 : 100 mit 1%iger Sodalösung, der andere Teil nach erfolgter Kohlenoxydsättigung ebenfalls mit Sodalösung 1 : 100 verdünnt. Die nach der Inhalation gewonnene Blutprobe wird ebenfalls verdünnt, und diese im Chromophotometer nach Plesch mit einem farbengleichen Gemisch der kohlenoxydfreien und kohlenoxydgesättigten Blutprobe verglichen.

Eine genaue Bestimmung von Kohlenoxyd im Blut ist auch mittels der Verbrennungsanalyse nach Zuntz und Plesch (242, 243) möglich.

van Slyke und Salvesen (204) veröffentlichten 1919 eine einfache und zuverlässige Methode der Kohlenoxydbestimmung, die Salvesen (186) zur Blutmengenbestimmung verwandte. Whipple und Mitarbeiter bedienten sich der Methode nach van Slyke und Salvesen. Sie ermittelten hiermit die Gesamtmenge der roten Blutkörperchen für sich getrennt: Nach der Inhalation von Kohlenoxyd wird dem Versuchstier eine Blutprobe entnommen und in einem Teile dieser Probe die Kohlenoxydmenge in ccm, in dem anderen Teile das Verhältnis von Zellen zu Plasma mittels Hämatokrit ermittelt. Aus den erhaltenen Werten läßt sich dann leicht die Gesamtblutkörperchenmasse ableiten. Zum Beispiel Inhalation von 50 ccm Kohlenoxyd: Die Analyse ergibt in 100 ccm Blut 5 ccm Kohlenoxyd. Die Hämatokritmethode ergibt 50% Zellen in der Raumeinheit. Es befinden sich mithin 5 ccm Kohlenoxyd in 50 ccm Zellen, da ja das Kohlenoxyd lediglich an diese gebunden ist. Aus der eingeatmeten Kohlenoxydmenge von 50 ccm läßt sich dann leicht errechnen, daß das Tier insgesamt 500 ccm rote Blutkörperchen besitzt. Des weiteren

wurde die Methode zum Teil mit Modifikationen von Oerum (158), Boycott und Douglas (27), Douglas (46, 47), Douglas, Haldane, Henderson und Schneider (48), Osborne (163), E. Müller (145), Stander und Creadik (213) u. a. benutzt.

1911 veröffentlichten Markoff, Müller und Zuntz (135) eine Methode zur Bestimmung der umlaufenden Blutmenge (Minutenvolumen), die auf den gleichen Grundsätzen wie die Kohlenoxydmethode basiert, bei der jedoch das Kohlenoxyd durch Stickoxydul ersetzt ist.

Infusionsmethoden.

Andere Methoden benutzten zur Blutmengenbestimmung die Verteilung eines eingeführten Stoffes im Plasma. Nachdem zunächst Herbst (86) versucht hatte, aus der Menge der Injektionsmasse, die nötig war, um das Gefäßsystem der Leiche auszufüllen, Rückschlüsse auf die Blutmenge zu ziehen, beschritt Valentin (221) als einer der ersten den oben angedeuteten Weg (1837). Er bestimmte in einer Blutprobe die Trockensubstanz, injizierte dem Versuchstier ein bekanntes Quantum Wasser und entnahm nach einer Mischzeit eine zweite Blutprobe, in der wiederum der Trockenrückstand bestimmt wurde. Aus den bekannten Daten errechnete er die Blutmenge. Verläßliche Resultate sind mit einer derartigen Methode nicht zu erwarten, da unter diesen Verhältnissen ein reger Flüssigkeits- und Salzaustausch zwischen Gewebe und Blut einsetzt.

Magalhães (130) (1912) bestimmte aus der Veränderung des Trockenrückstandes des Blutes nach der Infusion von Kochsalzlösung und gleichzeitiger im selben Tempo erfolgender Blutentziehung die Blutmenge am lebenden Tier. Die etwas komplizierte Methode birgt viele Fehlerquellen. Einzelheiten sind im Original nachzulesen.

Blake (19) injizierte eine bekannte Menge Aluminiumsulfat und berechnete aus der Verdünnung dieses Salzes die Blutmenge (1849).

Malassez (133) und Quincke (178) (1877) infundierten eine bekannte Menge Blutkörperchen und versuchten aus den Zahlen der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit eine Blutmengenbestimmung. Abgesehen von den fast unvermeidlichen Fehlern, die bei einer dreimaligen Zählung unterlaufen, besteht völlige Ungewißheit darüber, ob die infundierten Blutkörperchen unverändert an Zahl im Blutstrom verbleiben. Eine Nachprüfung der Methode an der Sahlischen Klinik [zitiert nach Naegeli (150)] ergab nach der Infusion eine Verminderung der roten Blutkörperchenzahlen in der Raumeinheit! Die gleichen Bedenken machen sich bei der Methode von Lindemann (123, 124) geltend, dieser berechnete 1918 die Blutmenge nach einer Blutinfusion an Hand des mittels Hämatokrits festgestellten Wechsels des Zellvolumens in der Raumeinheit des Blutes. Malassez (133) versuchte ferner, die Blutmenge eines Kaninchens zu bestimmen durch Injektion von Hühnerblut und mikroskopische Auszählung dieser Hühnerblutzellen im Kaninchenblut. Die Versuche verliefen resultatlos, da die Blutzellen leicht zugrunde gingen und sich außerdem in gewissen Kreislaufabschnitten anhäuften. Denny (42) bestimmte die Blutmenge bei Kranken mit perniziöser Anämie dadurch, daß er ihnen Blut von bekannter Sauerstoffkapazität infundierte und die Veränderung der Sauerstoffkapazität des Patientenblutes feststellte. Domarus (44) machte originelle,

leider auch mißglückte Versuche mit Injektion von roten Blutkörperchen, die mit Osmiumsäure fixiert und als solche im zirkulierenden Blute wieder identifiziert werden konnten.

Sander und Kronecker (185) injizierten ein Quantum 0,6%iger Kochsalzlösung und schlossen ebenfalls aus der erfolgenden Verschiebung der Zahlen der roten Blutkörperchen im cmm auf die Gesamtblutmenge. Sherrington und Copeman (203) bestimmten vor und nach einer Infusion von physiologischer Kochsalzlösung das spezifische Gewicht des Blutes, Kottmann (106) mittels Hämatokritmethode das rote Blutkörperchenvolumen, Oerum (158) das Hämoglobin und damit die Blutmenge. Deyke - Pascha (43) infundierte 3% Zuckerlösung, bestimmte mittels einer besonderen Methode die Bluteiweißwerte vor und nach der Infusion und hieraus die Blutmenge. Die von Piticariu (171) (1923) neu veröffentlichte und als praktischste bezeichnete Methode unterscheidet sich in keiner Weise von der Kottmanns. Als einzige Abweichung arbeitete er in einigen Fällen mit isotonischer Dextroselösung. Plesch (172) bestimmte nicht, wie Oerum, die absoluten Hämoglobinzahlen, sondern nur die relative Abnahme der Farbkraft des Hämoglobins nach der Injektion von Kochsalzlösung. Dies Verfahren erlaubt nach ihm mit Hilfe des Chromophotometers schon rein technisch ein viel genaueres Arbeiten als die bisher erwähnten Methoden.

De Crinis (38) (1917) bestimmt die Blutmenge durch Infusion von $^1/_2$ Liter 0,8%iger Kochsalzlösung und refraktometrische Bestimmung des prozentualen Serumeiweißgehalts vor und nach der Injektion. Er ging dabei von folgenden Überlegungen aus: Kennen wir den Prozentgehalt a eines in einem unbekannten Volumen x befindlichen Körpers, und verdünnen wir diese Lösung mit einem bekannten Volumen v, so können wir durch Bestimmung des Prozentgehalts dieser verdünnten Lösung b auf das unbekannte Anfangsvolumen schließen nach der Formel $x = \frac{b \cdot v}{a - b}$. Praktisch bestehen für das Serum bzw. Plasma die oben genannten Verhältnisse; wenn aber de Crinis den Wert x mit der Blutmenge identifiziert, so ist das ein gedanklicher Fehler, da das Blut sich aus Plasma und Zellen zusammensetzt und durch seine Methode lediglich die Plasma- bzw. Serummenge errechnet werden kann. Wollte man die Blutmenge ermitteln, so müßten seine gefundenen Blutmengenwerte, die in Wirklichkeit jedoch Serummengenwerte darstellen, multipliziert werden mit einer Zahl, die das jeweilige Verhältnis von Gesamtvolumen = 100 zu relativem Plasmavolumen in der Raumeinheit darstellt. Dies ist in der Arbeit von de Crinis jedoch unterblieben. Er fand also allein für das Plasma Werte von 5,98—8,5% des Körpergewichts, eine Zahl, die sicher viel zu hoch ist und deutlich demonstriert, daß 4 Minuten nach der Injektion entweder schon große Mengen Kochsalzlösung das Blut verlassen haben oder eiweißreiche Flüssigkeit ins Blut eingeströmt ist, wenn nicht gar beides eintritt. Daß beide Möglichkeiten vorliegen können, ist durch die Arbeiten von Nonnenbruch und Szyska (155, 156, 157) u. a. in unseren Augen erwiesen. de Crinis selbst injizierte zuletzt 550 ccm, stellte aber nur 500 ccm in Rechnung, um den Fehler, der durch das Verlassen eines Teils der Lösung aus der Blutbahn bedingt ist, zu „kompensieren", und bezeichnete Individuen mit abnormer Gefäßdurchlässigkeit als für sein Verfahren nicht geeignet. Bauer und Ascher (8) fanden

nach der Injektion von 500 ccm Kochsalzlösung bei einem Fall von Diabetes insipidus eine Vermehrung des Serumeiweißes! Man muß daher alle Blutmengenbestimmungen, die mit Infusion von größerer Menge Krystalloidlösung arbeiten, unseres Erachtens mit sehr kritischem Auge betrachten. Die de Crinissche Methode führte auch Mahnert (132) aus. Er infundierte 350 ccm Ringerlösung, stellte aber nur 300 ccm in Rechnung. Auch er glaubte bei diesem Vorgehen ohne weiteres die Blutmenge bestimmt zu haben. Bei Berechnung des Gesamtserumeiweißes unterlief ihm der gleiche gedankliche Fehler, Blut und Plasma bzw. Serum zu identifizieren, noch einmal. Er bezeichnete die Blutmenge mit v, den Serumeiweißprozentgehalt mit a und errechnete das Gesamtserumeiweiß m nach der Formel $m = \frac{a \cdot v}{100}$. Auch Gueissaz und Wanner (74) ermittelten mit ihrer Methode nur die Plasmamenge, nicht die Blutmenge! Sie injizierten 400 ccm 4,7%ige Glucoselösung und bestimmten ebenfalls den Serumeiweißgehalt mittels Refraktometrie. Abderhalden und Schmid (2) benutzten zur Ermittlung der Blutmenge das Drehungsvermögen eines optisch aktiven Körpers wie Dextrin. Sie bestimmten im Blute des Hundes mittels Hämatokrit das relative Zellvolumen, injizierten dem Versuchstier etwa 25 ccm einer 25%igen Dextrinlösung und stellten die Drehung des Dextrinplasmas fest. Eine einfache Berechnung aus den optischen Drehwerten des reinen Plasmas sowie des Dextrinplasmas läßt die Plasmamenge und unter Zugrundelegung des Hämatokritwertes die Blutmenge ermitteln. Genaue Resultate sind auch mit dieser Methode nicht zu erwarten: Während das Plasma eines Versuchshundes $^3/_4$ Minuten nach der Injektion von 20 ccm 25%iger Dextrinlösung ein Drehungsvermögen von $-0{,}78^0$ aufwies, betrug es schon $2^1/_4$ Minuten danach $-0{,}85^0$. Es hatten also schon große Mengen Dextrin innerhalb $1^1/_2$ Minuten die Blutbahn verlassen. Moscati und Napolitano (144) benutzten die gleiche Methodik, injizierten jedoch Traubenzuckerlösung.

Julius Loewy (127) bestimmte beim Menschen vor und nach der 10 Minuten in Anspruch nehmenden Injektion von 400 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung nach der Mikromethode von Bang den Kochsalzgehalt und berechnete aus dem Grade der Verdünnung die Blutmenge. Auch diesem Verfahren stehen schwere Bedenken entgegen. So wandten sich Boenheim und Fischer (21) gegen die Methodik, weil sie für diese Zwecke die Bangsche Mikroanalyse für ungeeignet halten.

Die bisher genannten Infusionsmethoden beruhen auf der Einführung eines mehr oder minder großen Quantums isotonischer krystalloider Lösung. Daß solche Lösungen die Blutbahn unverhältnismäßig rasch verlassen, ist von vornherein zu erwarten und auch experimentell von einer ganzen Reihe von Autoren sichergestellt. Magnus (131) konnte zeigen, daß blutisotonische Kochsalzlösung die Blutbahn rasch verläßt. Es ist mancherseits eingewandt worden, in den Magnusschen Versuchen handle es sich um viel größere Mengen Infusionsflüssigkeit, als sie bei der Blutmengenbestimmung in Frage kommen. Prinzipiell wird dies jedoch wenig ändern. Franz Müller und A. Loewy (148) fanden, daß bei Infusion von etwa 10% der Blutmenge isotonischer Kochsalzlösung schon nach 3 Minuten der Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe beginnt. In einer eingehenden experimentellen Studie zeigten kürzlich A. H. Smith und Mendel (209), daß isotonische Lösungen verschiedenster Salze, die

Kaninchen infundiert wurden und an Quantum ungefähr dem Blutvolumen dieser Tiere entsprachen, sehr rasch aus der Blutbahn eliminiert werden. Isotonische Saccharoselösung hatte nach 25 Minuten die Blutbahn verlassen. 0,98%ige Kochsalz-, 1,23%ige Natriumacetat-, 1,8%ige Natriumbromid-, 1,5%ige Natriumnitrat- und 1,36%ige Natriumrhodanatlösung nach 30 bis 40 Minuten. Nach Verdopplung der Blutmenge (= 200%) durch Injektion von Natriumcitrat waren 40 Minuten nach der Injektion noch 114% des Ausgangswertes, durch Natriumsulfat nach 50 Minuten noch 111%, durch Natriumtartrat nach 60 Minuten noch 107% vorhanden. Schultze (191), Hahnhardt (76), Seulberger (194), Behrens (11) und Klumker (102) konnten in Arbeiten an unserer Klinik nachweisen, daß die Hauptmenge einer isotonischen Krystalloidlösung von 40 ccm die Blutbahn des Kaninchens in wenigen Minuten verläßt. Eine Ausnahme machte allein in allerdings selteneren Fällen das in seiner Zusammensetzung noch nicht ganz bekannte Normosal.

In Anbetracht dieser Umstände richtete sich das Bestreben darauf einen Stoff zu injizieren, von dem zu erwarten ist, daß er längere Zeit in der Blutbahn verbleibt. Ein derartiger Stoff ist Serum. Hintze (89) konnte noch 13 Tage nach intravenöser Injektion artfremden Serums dieses im Blute des Versuchstieres nachweisen. Klumker (102) gelang es in manchen Fällen durch Infusion von artgleichem Serum eine deutliche, stundenlang anhaltende Dilatation des Kaninchenherzens mit gleichzeitiger Blutverdünnung zu erzielen. Nelson (153) benutzte als erster Kaninchenserum (18—40 ccm) eines entbluteten Tieres, das er einem anderen Kaninchen injizierte, zur Bestimmung der Blutmenge. Als Index der Verdünnung gebrauchte er die Blutkörperchenzählung in der Thoma-Zeißschen Kammer.

Eine Methode, die sich an die noch zu erwähnende Behringsche Antitoxinmethode anreiht, arbeitete Schürer (192) aus. Dieser Autor injizierte Kaninchen einige ccm Rinderserum und bestimmte in einer Blutprobe des Tieres sowie in einem Standardgemisch von Blut- und Rinderserum den Präcipitationstiter und gewann so die zur Berechnung der Blutmenge nötigen Daten. Eine derartige Auswertung mittels Präcipitation kann auf genügende Genauigkeit keinesfalls Anspruch machen. Zudem ist die Blutmengenberechnungsformel, die von Schürer angegeben wird, nicht richtig. Bei Zugrundelegung der richtigen Werte erhält man z. B. statt der errechneten 160 ccm Blut den unmöglichen Wert von $6^1/_2$ Liter. Bei der Blutmengenbestimmung durch die sog. Immunstoffe ist ferner zu bedenken, daß der Titer im Organismus außerordentlichen Schwankungen unterworfen ist. So wies Pamart (165) nach, daß die Agglutinationswerte von Typhuskranken innerhalb 24 Stunden außerordentliche Schwankungen z. B. von 100 auf 1500 oder 700 auf 20 aufwiesen. Die für die Agglutination geltenden Gesetze sind wohl auch für die Präcipitation anzuwenden, da nach Paltauf (164) eine enge Verwandtschaft beider Serumeigenschaften vorliegt. Vor Schürer veröffentlichte Behring (12) Blutmengenbestimmungen, die er nach dem Vorschlag von Ehrlich und Lazarus (55) ausführte. Er injizierte dem Individuum eine bestimmte Menge Tetanusantitoxin vom bekannten AE-Gehalt. Dem Versuchsindividuum wurde 5—15 Minuten nach der Injektion eine Blutprobe entnommen, der zur Verhütung der Gerinnung etwas Natriumoxalat zugesetzt war. Verschiedene Mengen dieses Blutes wurden mit einer bekannten Menge Tetanustoxin vermischt, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt

und weißen Mäusen eingespritzt. Aus den durch die verschiedenen Mischungen erzeugten Vergiftungsgraden wird der Antitoxingehalt der Blutprobe und weiter die Blutmenge festgestellt. Versuche mit der gleichen Methodik wurden von Fries (62), Matthes, Zeißler und Hürter (136), Kämmerer und Waldmann (97) und Ratner (181) ausgeführt. Die Antitoxinmethode kann wegen der drohenden Anaphylaxiegefahr nicht wiederholt am gleichen Individuum ausgeführt werden. Des weiteren sind, wie schon oben angedeutet, von biologischen Methoden quantitativ genaue Aufschlüsse nicht immer mit Sicherheit zu erwarten.

So ist es verständlich, daß man sich nicht zufrieden gab und weiter nach Stoffen suchte, die lange in der Blutbahn verweilen und bequem quantitativ nachweisbar sind. Meek und Gasser (137) griffen zur Injektion einer 20%igen Gummiakazienlösung (in 0,9 NaCl). Sie injizierten 4 ccm dieser Lösung pro kg Körpergewicht, ermittelten die in einer bestimmten Blutmenge enthaltene Menge Akaziengummi als Furfurolphlorogluzin nach Kröber (107) und hieraus die Blutmenge des Versuchstieres. White und Erlanger (241) zeigten, daß nach Injektion von 5 ccm pro kg einer Lösung, die 25% Gummi und 18% Zucker enthält, noch nach Stunden beträchtliche Mengen im Blute kreisten. Einen ähnlichen Weg schlugen Mc Quarrie und Davis (177) ein. Sie infundierten pro Pfund (amerikanisches) Körpergewicht 1 ccm einer 20—25%igen Lösung von Akaziengummi oder einer Lösung von 25% Akaziengummi und 10—20% Gelatine in Lokescher oder physiologischer Kochsalzlösung und refraktometrierten das Serum des Versuchstieres, das vor und nach der Injektion gewonnen war, nachdem zuvor das Eiweiß mittels Fällung durch gleiche Teile eine $^1/_{25}$ n Essigsäure während 2 Minuten bei 100° entfernt war. Aus der errechneten Plasmamenge schlossen sie mittels Hämatokrits weiter auf die Blutmenge. Robertson und Bock (183) injizierten Baylißlösung und bestimmten die Blutmenge aus der Hämoglobinverdünnung. Seyderhelm und Wintgen (202) fanden im kolloidalen Silber einen Stoff, der nur langsam das Blut verläßt. Sie machten Blutmengenbestimmungsversuche an Kaninchen und Menschen. Bei letzteren wurden 5 ccm Dispargen injiziert und nach Aufhellung des Plasmas die einzelnen Silberteilchen in der Raumeinheit unter dem Ultramikroskop nach Zsigmondy ausgezählt. Aus dem Vergleich dieser Zahlen mit den Zahlen, die bei der stark verdünnten Originalsilberlösung gewonnen waren, war die Plasmamenge zu errechnen und unter Zugrundelegung des Hämatokrits die Blutmenge. Bei diesem Verfahren ist die u. a. rasche Ablagerung von Silberteilchen im Gefäßwandapparat als unkontrollierbare Fehlerquelle in Betracht zu ziehen. Außerdem erfordert diese Methodik eine Apparatur, die nur relativ selten zur Verfügung steht. Die mittels dieses Verfahrens gewonnenen Blutmengenwerte beliefen sich beim normalen Menschen auf 6,0 bis 9,0% des Körpergewichtes.

Die Farbstoffmethode.

Nachdem 1906 Kottmann (106) als erster, aber vergeblich, versucht hatte, durch Einführung eines körperfremden Farbstoffs die Blutmenge zu ermitteln — er benutzte Indigocarmin, Indigo und Methylenblau — gelang es 1915 Keith, Rowntree und Geraghty (100) und nach ihm einer ganzen Reihe von Autoren

bei Verwendung kolloidaler Farbstoffe. 1909 hatten Barrat und Yorke (7) eine Methode ausgearbeitet, die der Farbstoffmethode sehr ähnelt; sie benutzten jedoch zur Injektion nicht Farbstoff, sondern artgleiches Hämoglobin.

Das Prinzip der Methode beruht auf intravenöser Einführung einer genau bekannten Menge Farbstofflösung und nachfolgender Feststellung der Farbkonzentration im Plasma des Versuchsindividuums. Aus diesen Werten läßt sich leicht die Plasmamenge und unter Zugrundelegung des relativen Blutkörperchenvolumens die Blutmenge bestimmen.

1. Die Voraussetzungen für die Anwendung der Farbstoffe

sind:

a) Absolute Unschädlichkeit des eingeführten kolloidalen Farbstoffs für das betreffende Versuchsindividuum.
b) Unveränderlichkeit des Farbstoffs in der Blutbahn.
c) Genügend lange Verweildauer des Farbstoffs in der Blutbahn.
d) Gleichmäßige Durchmischung des Farbstoffs im Blute.
e) Die Möglichkeit, den Farbstoff bequem quantitativ nachweisen zu können.

a) Unschädlichkeit von Farbstoffen.

Keith, Geraghty und Rowntree (100) benutzten in ihren Versuchen den Farbstoff Vitalrot:

H
CH_3 CH_3
N = N — C — N = N
CH_3 CH_3
OH HO
NaO_3S SO_3Na NaO_3S SO_3Na

Katzen von einem Gewicht von 2,4—2,75 kg starben 3—20 Stunden nach Injektion von 700—750 mg des Farbstoffs. Eine Katze, der pro kg 6 mg Farbstoff intravenös injiziert wurde, zeigte keinerlei Reaktion. Hundeversuche ergaben die völlige Unschädlichkeit einer Farbstoffgabe von 10 mg pro kg. Nur einmal wurde vorübergehend im Urin ein Hauch Eiweiß gefunden. Bei ihren zahlreichen Blutmengenbestimmungen beobachteten die genannten Autoren bei Gaben von 3 mg pro kg in 9% leichten Schüttelfrost, in 5 Fällen Schüttelfrost mit Temperatursteigerungen bis 101° Fahrenheit, in 9 Fällen leichte Temperatursteigerung. Gröbere Schädigungen wurden nicht beobachtet.

Hooper, Smith, Belt und Whipple (90) konnten bei Hunden nach Gaben von Brillantvitalrot keine unangenehmen Nebenerscheinungen feststellen.

N = N N = N
CH_3 CH_3
NH_2 H_2N
NaO_3S SO_3Na SO_3Na

Brillantvitalrot.

Bei Anwendung von Kongorot:

NH_2 $N = N$ $N = N$ NH_2

SO_3Na NaO_3S

beim Menschen sah weder Griesbach (70) in 80 Fällen, noch Herzfeld (87) in 60 Fällen, noch Mendershausen (138) in 120 Fällen irgendwelche Schädigungen oder subjektive Erscheinungen.

Feringa und van Creveld (58, 59) verwandten Trypanrot und Diaminreinblau in Kaninchenversuchen. Auch sie berichten nichts von Schädigungen irgendwelcher Art durch diese Farbstoffe.

$N = N$ $N = N$

HN_2 SO_3Na H_2N

NaO_3S SO_3Na NaO_3S SO_3Na

Trypanrot.

NH_2 OH H_2N HO

$N = N$ $N = N$

NaO_3S SO_3Na CH_3 CH_3 NaO_3S SO_3Na

Trypanblau.

Wir selbst (196, 197, 200) verwandten in zahlreichen Versuchen Goldhydrosol, Trypanrot und Trypanblau. Das Goldsol wurde uns in liebenswürdigster Weise von Herrn Prof. Wintgen (damals am Anorganisch-chemischen Institut der Universität, Direktor Prof. Zsigmondy) zur Verfügung gestellt. Goldsol, das beim Kaninchen manchmal erhebliche Temperatursteigerung hervorruft, ist beim Menschen absolut unschädlich und ruft nur manchmal Temperatursteigerungen um $^1/_2$—1° hervor. Das Wohlbefinden ist dabei ungestört. Von den Farbstoffen Trypanrot und Trypanblau (Cassella) sahen wir bei Gaben von 10—20 ccm einer 0,8%igen Lösung, wenn dieselbe in 0,5%iger Kochsalzlösung hergestellt war und absolut frisch verwandt wurde, nie irgendwelche Folgeerscheinungen, insbesondere keinen Schüttelfrost oder Temperatursteigerungen. Als wir anfangs (197) die Farbstoffe noch in 0,9%igem Kochsalz lösten und die Lösung zuweilen 1—2 Tage stehen ließen, beobachteten wir mitunter Schüttelfrost und Temperatursteigerungen bis zu 39°. Die Untersuchung dieser Lösungen im Ultramikroskop ergab eine Herabsetzung der Stabilität der Farblösungen, die ultramikroskopischen Teilchen waren ungleich groß geworden und neigten dazu, sich zusammenzuballen. Derartige Erscheinungen sind bei frischen Farbstofflösungen, die mit 0,5%iger Kochsalzlösung hergestellt wurden, nicht nachweisbar. Die unangenehmen Nebeneigenschaften, die nach Injektion von Vitalrot von den amerikanischen Autoren zeitweise beobachtet wurden, dürften auf ähnlichen Verhältnissen beruhen und sich wohl bei geeigneter Herstellung ebenfalls gänzlich vermeiden lassen. Trypanblau wurde von Feringa und van Creveld (58, 59) nicht benutzt, da sie Embolien befürchteten. Letzterer Einwand erscheint ungerechtfertigt. Wir

konnten in keinem Falle bei Verwendung von Trypanblau-Cassella weder bei Kaninchen, Hunden noch Menschen derartige Beobachtungen machen, dagegen hat Trypanblau den Nachteil, daß es auch schon in kleineren Dosen von über 1 mg pro kg unter Umständen eine geringe, aber deutliche Blauverfärbung der Haut hervorruft.

Lee und Whipple (119) sowie Franke und Benedikt (61), die wie Barrat und Yorke (7) statt Farbstoff eine artgleiche Hämoglobinlösung zur Blutmengenbestimmung beim Hunde bzw. Kaninchen verwandten, berichten ebenfalls nichts von Schädigungen, die durch die Hämoglobininjektion hervorgerufen wären.

Bei der Injektion irgendwelcher kolloidaler Farbstofflösungen ist, ganz abgesehen von Gründen der Genauigkeit, darauf zu achten, daß kein Farbstoff unter die Haut gelangt, da dann eine an sich vollkommen unschädliche, aber mitunter einige Wochen anhaltende geringe lokale Vitalfärbung an den betreffenden Stellen entsteht.

Zusammenfassung.

Intravenöse Injektion von 3 mg pro kg Vitalrot oder von 10—15 ccm einer 1%igen Kongorotlösung oder von 10—20 ccm einer $0{,}8\%$igen Trypanrotlösung, sowie von 10 ccm eines konzentrierten Goldsols ist für Mensch und Tier unschädlich. Diaminreinblau beim Kaninchen sowie Hämoglobinlösung beim Hunde und Kaninchen rufen ebenfalls keine Nebenerscheinungen hervor.

b) Unveränderlichkeit des Farbstoffs in der Blutbahn.

Veränderungen der Farbstoffe Vitalrot, Kongorot, Trypanrot und Trypanblau in der Blutbahn wurden bisher von keiner Seite beobachtet. Goldsol, das wir in den Bereich unserer eigenen Untersuchungen zogen, um mit einem Stoff zu experimentieren, der sicher ganz rein kolloidaler Natur ist, ist zur Blutmengenbestimmung ungeeignet, da es sehr schnell aus der Blutbahn verschwindet. Letzteres ist nach den Untersuchungen von Weißenfels (230) darauf zurückzuführen, daß das Goldsol nicht genügend geschützt werden kann und daher bald seinen Zustand verändert. Hämoglobin, das nach den Untersuchungen von Lee und Whipple (119) anfänglich unverändert bleibt, nimmt nach 1—2stündigem Aufenthalt in der Blutbahn einen bräunlichen Farbton an. Die Autoren führen dies auf Bildung eines Gallenfarbstoffs zurück [vgl. Whipple und Hooper (234)]. Dawson, Evans und Whipple (41) fanden mehrere Farbstoffe, die ihre chemische Konstitution und damit ihre Färbung im Blut veränderten.

Zusammenfassung.

Vitalrot, Kongorot, Trypanrot und Trypanblau erleiden im Blute keine Veränderung. Hämoglobin ändert seine Färbung 1—2 Stunden nach Injektion; dunkelrubinrotes Goldsol ist wenige Minuten nach der Injektion in der Blutbahn nicht mehr nachweisbar.

c) Die Verweildauer von Farbstoffen im Blute

ist in zahlreichen Arbeiten ermittelt worden. Die umfangreichsten Untersuchungen auf diesem Gebiete stammen von Dawson, Evans und Whipple (41).

Sie arbeiteten mit über 60 Farbstoffen. Als praktische Folgerung ihrer Arbeit teilen sie die Farbstoffe nach ihrem Verhalten in der Blutbahn ein in:

Gruppe I: Farbstoffe, die lange in der Blutbahn verweilen, Typ Vitalrot.

Gruppe II: Farbstoffe, die schnell aus der Blutbahn verschwinden und in größeren Mengen im Urin erscheinen (Typ Phenolsulfophthalein).

Gruppe III: Farbstoffe, die schnell aus der Blutbahn verschwinden, aber kaum oder nicht im Urin ausgeschieden werden, und zum Teil Veränderungen in der Blutbahn unterliegen (Neubordeaux L und Lichtgrün SF). Die zahlreichen Untersuchungen, die vorliegen, lassen folgendes Grundprinzip erkennen:

a) Farbstoffe, die krystalloidlöslich sind, verschwinden schnell aus der Blutbahn.

b) Farbstoffe kolloidaler Natur verlassen die Blutbahn meistens sehr langsam. Im allgemeinen um so langsamer, je größer ihr Molekülkomplex ist und je größer die Zahl der Atome ist, die das Molekül aufbauen. Doch läßt sich die Verweildauer nicht mathematisch berechnen, da auch die chemische Konstitution eine Rolle spielt. Eine Adsorption der bei der Blutmengenbestimmung gebräuchlichen Farbstoffe an die Blutzellen tritt, wie unten ausgeführt wird, nicht ein.

Die Technik der Bestimmung der Verweildauer eines Farbstoffs im Blute gestaltet sich folgendermaßen: Nach Injektion einer Farblösung, die in ihrem Mengenausmaß ungefähr den oben angeführten Werten entspricht, wird eine Blutprobe in verschiedenen Intervallen nach der Farbinjektion entnommen, ungerinnbar gemacht, zentrifugiert und im Plasma der Farbgehalt colorimetrisch bestimmt. Der zuerst erhaltene Wert wird zu 100% angenommen und die folgenden Werte prozentual darauf bezogen. Mit den bisher genannten Farbstoffen bzw. Goldsol und Hämoglobin ergaben sich bei verschiedenen Tierarten im einzelnen beispielsweise folgende Konzentrationskurven im Plasma:

Vitalrot

nach Keith, Geraghty und Rowntree (100).

Hunde.

Nach	Etwa 10 mg pro kg	Etwa 3 mg pro kg
2 Minuten	93%	—
4 ,,	93%	—
10 ,,	86%	—
12 ,,	86%	—
13 ,,	—	94%
15 ,,	81%	—
30 ,,	—	92%
1 Stunde 6 ,,	77%	—
2 Stunden 20 ,,	—	65%
3 ,,	—	60%
6 ,,	—	52%
24 ,,	—	26%

Menschen.

Nach	3 mg pro kg
2 Minuten	100%
4 ,,	104%
6 ,,	103%
8 ,,	102%
10 ,,	102%
12 ,,	97%

Das Plasma war 3—4 Tage nach der Injektion oft noch deutlich gefärbt.

Brillantvitalrot

Nach	nach Harris (82): Katze 3 mg pro kg	nach Harris (82): Hund 3 mg pro kg	nach Hooper, Belt, Smith u. Whipple (90): Hund
2 Minuten	—	—	100%
3 „	—	100%	—
4 „	—	—	99,9%
5 „	100%	—	—
10 „	95%	—	—
15 „	85%	—	—
20 „	78%	92%	91,8%
25 „	72%	—	—
30 „	69%	—	—
40 „	—	78%	—
80 „	—	65%	—
140 „	—	58%	—
3 Stunden	—	—	62,1%
20 „	—	—	10—15%

Kongorot

beim Menschen (etwa 2 mg pro kg) nach

	Büttner (33)	Griesbach (70)	Herzfeld (87)
3 Minuten	100%	—	—
4 „	100%	100%	100%
5 „	99%	100%	—
7 „	95,5%	—	—
9 „	91%	—	—
11 „	—	100%	—
12 „	—	—	81%
20 „	—	97%	72%
30 „	—	95,5%	—

Nach 22 Stunden konnte Büttner (33) Kongorot nicht mehr im Plasma nachweisen. Die vollständig voneinander abweichenden Werte der verschiedenen Autoren erklären sich daraus, daß Griesbach (70) und Herzfeld (87) zum colorimetrischen Vergleich einen Farbstandard mit wäßrigem Lösungsmittel verwandten. Auf die Unstatthaftigkeit dieses Verfahrens soll unten eingegangen werden.

Trypanblau

nach Seyderhelm und Lampe (196) (beim Menschen)
nach Meyer-Bisch und Lampe (139) (beim Hunde).

Nach	Mensch 1 mg pro kg	Hund 7 mg pro kg
4 Minuten	100%	100%
8 „	98,4%	—
11 „	96,1%	—
60 „	—	72%
120 „	—	59%

Nach 22 Stunden waren beim Menschen noch 33% des Farbstoffs im Plasma nachweisbar (vgl. die Trypanblaukurven beim Kaninchen nach Okuneff).

Trypanrot
nach Büttner (33) (beim Menschen)
nach Lampe (110) (beim Hunde).

Mensch		Hund	
Nach	1,5 mg pro kg	Nach	8 mg pro kg
3 Minuten	100%	3 Minuten	100%
4 „	98,9%	2 Stunden	58%
6 „	96,1%	4 „	48%
8 „	91,3%	6 „	43%
18 „	84,4%	8 „	38%
		24 „	7%

Goldhydrosol beim Menschen nach Weißenfels (230).

3 Minuten nach Injektion von 10 ccm von konzentriertem Goldsol, das mit 1% Gelatine geschützt war, war das Plasma schon völlig ungefärbt. Mit 5% Gelatine geschütztes Goldsol ist zwar nach der Injektion im Plasma colorimetrisch nachweisbar, jedoch schon nach etwa ½ Stunde fast völlig aus diesem verschwunden.

Hämoglobin
nach Franke und Benedikt (61) sowie Lee und Whipple (119) (beim Hunde).

Nach	F. u. B. z. B.	oder	L. u. W. z. B.
1,5 Minuten	100%	(100%)	—
3 „	99,2%	(95,5%)	—
4 „	—	—	100%
5 „	—	(95%)	—
10 „	97,7%	(90%)	96%
20 „	86,4%	—	—
30 „	—	—	91%
120 „	—	—	73%
18 Stunden	—	—	—

Nach einer gewissen Pause wiederholte Bestimmungen des Konzentrationsgefälles von intravenös injizierten Farbstoffen beim gleichen Individuum ergeben nach Okuneff (159, 160) und unveröffentlichten eigenen Ergebnissen gleiche Abfallkurven. Eine gesteigerte Abwanderungsgeschwindigkeit des Trypanblaus aus dem Blute des Kaninchens tritt nach Okuneff (159) bei Wärmeapplikation ein.

Zusammenfassung.

Vitalrot, Brillantvitalrot, Kongorot, Trypanblau und Trypanrot bleiben lange Zeit in der Blutbahn. In der ersten Zeit nach der Injektion ist der Farbstoffschwund schneller als in der Folgezeit. Nach 10 Minuten sind ganz allgemein, wie aus zahlreichen, hier nicht in extenso angeführten Konzentrationskurven hervorgeht, in der menschlichen Blutbahn noch etwa 95% des injizierten, kolloidalen Farbstoffs vorhanden. Die Farbstoffe kreisen im menschlichen Blute länger als im Hundeblute. Unter sich verglichen, schwanken die Konzentrationskurven bei mehreren Individuen der gleichen Spezies in einem relativ großen Ausmaß. Trypanrot und Trypanblau verbleiben längere Zeit in der Blutbahn als Kongorot. Alle die genannten Farbstoffe sind, was die Verweildauer im Blute anbetrifft, zur Blutmengenbestimmung geeignet. Die genannten

Stoffe kreisen um ein Vielfaches länger in der Blutbahn als eine isotonische Lösung eines krystalloiden Stoffes oder als krystalloide Farbstoffe wie Methylenblau und andere (198). Goldsol verschwindet sehr rasch und ist daher für genannte Zwecke unbrauchbar. Hämoglobin verhält sich ähnlich wie die artfremden kolloidalen Farbstoffe.

d) Gleichmäßige Durchmischung des Farbstoffs in der Blutbahn.

Eine weitere Voraussetzung für die Anwendung von Farbstoff für die Blutmengenbestimmung ist die gleichmäßige Durchmischung des Farbstoffs mit dem Blute. Keith, Geraghty und Rowntree fanden 4 Minuten nach der Injektion von etwa 3 mg Vitalrot pro kg beim Menschen den Höhepunkt der Farbkonzentration. Farbstoffgaben, die zwischen 2—4 mg pro kg schwankten, ergaben keine Änderungen dieses Zeitpunktes. Bei kleineren Tieren, wie Hunden und Katzen, ist nach Harris (82) Versuchen mit Kongorot der Scheitelpunkt der Kurve früher erreicht. Büttner (33) fand beim Kaninchen schon nach einer Minute das Maximum der Farbkonzentration. Bei seinen Versuchen am Menschen mit Kongorot, Trypanrot und Trypanblau lag der Scheitelpunkt ebenfalls bei 3—4 Minuten nach der Injektion. In eigenen Versuchen fanden wir 3 Minuten nach Injektion von Trypanblau im Venenblut des linken und rechten Arms die gleiche Farbkonzentration. Wiederholte Blutmengenbestimmungen, wie sie von fast allen Autoren, die sich mit der Farbstoffmethode beschäftigt haben, ausgeführt wurden, ergaben bis auf wenige ccm übereinstimmende Werte. Unter anderen untersuchten Keith und Geraghty und Rowntree (100) die Blutmenge des Menschen mittels Farbstoffs und nach einem Aderlaß. Die gefundenen Werte stimmten mit den zu erwartenden Werten innerhalb der Fehlerquellen überein. Carrier, Lee und Whipple (35) kombinierten die Kontrollmethode mittels Aderlaß mit einer Infusion von Akaziengummilösung. Ein Hund, der vor der Operation eine Plasmamenge von 349 ccm besaß, zeigte nach einem Aderlaß, durch den 125 ccm Plasma entfernt wurden, und nachfolgender Injektion von 200 ccm Akaziengummi eine Plasmamenge von 475 ccm (berechnet 424 ccm).

Zusammenfassung.

Vitalrot, Trypanblau und Trypanrot, Kongorot, Hämoglobin erreichen beim Menschen 3—4 Minuten nach der Injektion ihre Maximalkonzentration im Blut. Bei kleineren Tieren ist die Durchmischungszeit geringer. Zu gleicher Zeit aus verschiedenen Körperteilen entnommenes Blut zeigte gleiche Farbkonzentration, wiederholte Plasmamengenbestimmungen und Kontrollen mittels Aderlaß ergaben befriedigende Werte. Daraus ist auf eine gleichmäßige Durchmischung der Farbstoffe im menschlichen Blute 3—4 Minuten nach der Injektion zu schließen.

Mischzeit und Beginn des Verschwindens des Farbstoffs aus der Blutbahn gehen zeitlich nebeneinander her. Die sich daraus ergebenden praktischen Schlußfolgerungen sollen später besprochen werden.

e) Die quantitative Feststellung der Farbkonzentration in der Blutbahn.

Farbstoffe sind in einem flüssigen Medium wie Blut bzw. Plasma leicht und quantitativ durch ihre Eigenfarbe nachweisbar, sofern sie nicht in der

Blutbahn irgendwelche chemisch-physikalischen Veränderungen erleiden, die nicht in vitro nachgeahmt werden können. Nach Untersuchungen von Dawson, Evans und Whipple (41) und uns lassen sich blaue Farbstoffe besonders exakt in dem gelbgefärbten Plasma nachweisen, da die Empfindlichkeit des menschlichen Auges für blaue Farbabstufungen im allgemeinen größer ist als für Rotschattierungen. Trotzdem sind wir von dem anfänglich benutzten Trypanblau in Fragen der Blutmenge wieder abgekommen, da dieser an sich unschädliche Farbstoff in Dosen von über 1,5 mg pro kg eine Blauverfärbung der Haut hervorruft und andererseits kleinere Farbstoffgaben in Mischung mit dem gelben Blutplasma, in dem ja die Feststellung der Farbenkonzentration erfolgt, mehr oder weniger schmutzige Grüntönungen hervorrufen, die colorimetrisch gegenüber Rotnuancen keinen Vorteil bieten.

Keith, Geraghty und Rowntree (100) benutzten zur Bestimmung der Farbkonzentration des Vitalrots im Plasma das Colorimeter nach Königsberger-Autenrieth. In den Trog dieses Apparats brachten sie das stark mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Farbplasmagemisch unbekannter Farbkonzentration, in den Standardkeil ein verdünntes Plasmagemisch bekannten Farbgehalts. Durch Verschiebung des Keils zum feststehenden Trog, d. h. Veränderung der Schichtdicke des Farbstandards, läßt sich dann ein Punkt ermitteln, bei dem Troginhalt und Keilschichtdicke gleiche Farbennuancen zeigen. Ist dieser Punkt ermittelt, so ist sehr einfach unter Zugrundelegung einer Eichkurve die bisher unbekannte Farbkonzentration der zu untersuchenden Flüssigkeit x am Trog zu ermitteln. Ein Nachteil dieser Methode ist folgender: Bei einer Veränderung der Schichtdicke des Keils wird nicht nur die Farbkomponente, auf deren Bestimmung es hier allein ankommt, z. B. das Vitalrot variiert, sondern gleichzeitig die Gelbkomponente und Trübung des Plasmas, da ja die Schichtdicke des feststehenden Trogs im Gegensatz zu der variierenden Schichtdicke des Keils unverändert bleibt. Das heißt es lassen sich vollständig gleiche Farbnuancen im Trog und Keil nicht herstellen, da der Gelbanteil in beiden Lösungen ein verschiedener ist. Bis zu einem gewissen Grade, jedoch nicht vollständig, läßt sich der störende Einfluß der gelben Eigenfarbe des Plasmas durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung eliminieren. Jedoch verliert andererseits die nach der starken Verdünnung des Farbplasmagemisches zu bestimmende Farbkomponente sehr an Farbintensität, was wiederum nicht erwünscht ist. Aus diesem Grunde verdünnten wir in unseren eigenen Versuchen das Farbplasma nicht, sondern nahmen den „Gelbfehler", den wir auf andere Weise zu beseitigen suchten, mit in Kauf. Wir bemaßen einerseits von vornherein die Farbkonzentration des Standards derart, daß seine Farbkraft ungefähr der zu erwartenden Farbintensität des Farbplasmagemisches unbekannter Konzentration entsprach. Hierdurch erreichten wir, daß bei der nachfolgenden Colorimetrie Farbengleichheit vorhanden war ungefähr an derselben Stelle, an der Trog- und Keillumen gleich bemessen ist. Andererseits stellten wir uns bei jedem einzelnen Versuch eine besondere Eichkurve her.

Unstatthaft ist unseres Erachtens das Verfahren Griesbachs (70) und der anderen mit seiner Methode arbeitenden Autoren. Griesbach, der zur Blutmengenbestimmung Kongorot verwandte, füllte den Standardkeil des Autenriethcolorimeters mit einer wäßrigen Kongorotlösung bekannter Konzentration,

den Trog mit dem Farbserumgemisch unbekannter Konzentration und colorimetrierte gegen gelbes Licht. Bei einem derartigen Vorgehen ergeben sich zwei vollkommen unübersehbare Fehlerquellen. Es wird nämlich jetzt einerseits ein Rotgelbgemisch mit einer rein roten Lösung verglichen, und selbstverständlich kann nun, auch wenn gelbes Licht durch beide Medien fällt, nicht mit annähernd genügender Sicherheit eine Farbgleichung zwischen Trog und Keil an genau der Stelle, die nach dem Rotgehalt theoretisch festgelegt ist, ermittelt werden. Andererseits entsteht durch Anwendung ungleicher Lösungsmittel, in denen der Farbstoff gelöst ist (in diesem Falle Serum bzw. Wasser), ein zweiter unkontrollierbarer Fehler: Indikatoren reagieren, wie aus den Arbeiten von Sörensen (211) u. a. hervorgeht, häufig mit Proteinkörpern. Hierbei entstehen Verbindungen, die gewöhnlich ihren eigenen Farbton besitzen. Derartige Verhältnisse sind auch bei dem im Serum gelösten Kongorot zu erwarten. Es geht daher nicht an, eine Lösung von Kongorot in Wasser mit einer Lösung von Kongorot im Serum bzw. Plasma colorimetrisch zu vergleichen. Es können hierbei derartige Änderungen der Farbtönung und -tiefe eintreten, die einen exakten Farbenvergleich entweder unmöglich machen oder aber einen Farbenvergleich ermitteln lassen, der den wahren Mengenverhältnissen der Farbe in den verschiedenen Lösungsmitteln gar nicht entspricht. An diesen Tatsachen wird auch durch die später von Bennhold und Griesbach (13) geübte Modifikation, vor den mit wäßriger Kongorotlösung gefüllten Standardkeil einen mit reinem Serum gefüllten Trog anzubringen, nichts geändert. Versuche (199), die wir unter freundlicher Unterstützung des Herrn Prof. Pohl im Göttinger Physikalischen Institut auf der optischen Bank anstellten, zeigten uns, wie vorauszusehen, daß sich nach dem Vorgehen von Griesbach eine genauere Colorimetrie nicht durchführen läßt, da eben das rein optische Rotgelbgemisch auf der Seite des Keils einen ganz anderen Farbton bzw. Farbtiefe aufweist als das Rotgelbgemisch der Trogseite, auf der der Farbstoff wirklich im Serum gelöst ist. So liegen die Verhältnisse nicht nur bei Indikatoren, sondern auch bei kolloidalen Farbstoffen, die nicht die Eigenschaft eines Indikators aufweisen, wie z. B. beim Trypanblau. Schon früher fiel es uns auf, daß Trypanblau in wäßriger Lösung einen Stich ins Rötlichviolette zeigt, während es im Plasma gelöst blaue Färbung annimmt. Ähnliches beobachtete Okuneff (159), der, um colorimetrische Untersuchungen an in Plasma gelöstem Trypanblau vornehmen zu können, seinen Trypanblaustandard mit $^1/_2$%iger, also beinahe farbloser Gelatinelösung, d. h. einem kolloidalen Medium ansetzte und nun gleiche Farbtönung erhielt. Ganz allgemein kann man wohl den Satz aussprechen, daß bei Lösung eines kolloidalen Farbstoffs in einem kolloidalen Medium ein anderer Farbton zu erwarten ist als bei Lösung des betreffenden Farbstoffs in Wasser oder Elektrolytlösung.

Kürzlich ist es nun dem einen von uns [Lampe (111)] gelungen, den Autenriethschen Colorimeter derart zu modifizieren, daß es jetzt ohne Schwierigkeiten auch dem im Colorimetrieren Ungeübten und ohne jedesmalige Herstellung einer Eichkurve möglich ist, genaue Ablesungen zu machen.

Vor dem Keil a dieses sog. Kompensationscolorimeters[1]), der das Farbplasmagemisch bekannter Konzentration enthält, wurde ein Trog b_1, der mit reinem Plasma gefüllt ist,

[1]) Erhältlich bei der Verkaufsvereinigung Göttinger Werkstätten, Göttingen, Postschließfach 73.

angebracht. Seitlich von Keil a befindet sich Trog b, der das Farbplasma unbekannter Konzentration enthält. Vor den Trog b wurde ein zweiter Keil a_1 gesetzt. Dieser Keil a_1 befindet sich mit dem genannten Keil a in gleicher Höhe und ist, zwangsläufig mit ihm verbunden, nur gemeinsam mit ihm beweglich. Dieser Keil a_1 enthält wie der Trog b_1 reines Plasma. Der Trog b befindet sich in gleicher Höhe wie Trog b_1.

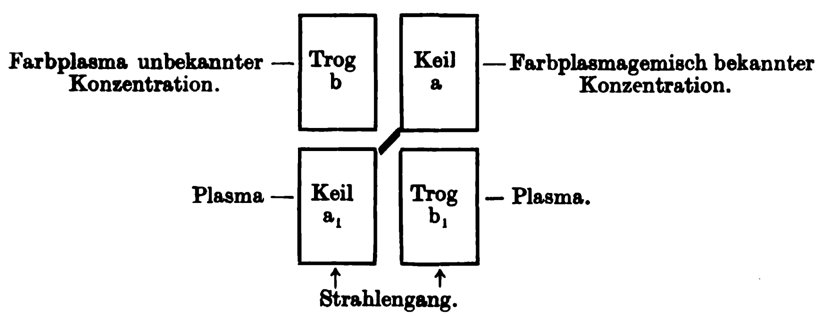


Abb. 1. Aufsicht auf das Colorimeter nach Lampe (schematisch).

Wird jetzt das Keilsystem in seiner Stellung gegenüber den Trögen verändert, so wird in diesem Apparat nur die im Keil a befindliche bekannte Farbkomponente, mittels derer die unbekannte Farbkonzentration in Trog b ermittelt werden soll, in ihrer Farbkraft variiert. Die Schichtdicke des eine Eigenfarbe und oft auch Trübung aufweisenden Lösungsmittels dagegen wird links wie rechts bei jeder beliebigen Keilstellung vollkommen gleichsinnig verändert. Auf diese Weise ist es also möglich, unerwünschte Differenzen der Gelbfärbung oder Trübung zwischen Farbplasmastandard und Farbplasmalösung unbekannter Konzentration auszuschalten. Aus praktischen Gründen wurde nachträglich bei der Herstellung des Apparates die Stellung des Troges b und des Keiles a_1 gegeneinander vertauscht.

Zusammenfassung.

Blaue Farbstoffe lassen sich bequemer colorimetrieren als rote. Aus anderweitigen Gründen jedoch wurde der bisher als einziger beim Menschen benutzte blaue Farbstoff Trypanblau wieder verworfen. Die Colorimetrie läßt sich bei Verdünnung der betreffenden Farbplasmalösungen mit physiologischer Kochsalzlösung oder unter gewissen Kautelen auch am unverdünnten Farbplasma im Autenriethschen Colorimeter durchführen. Am genauesten und einfachsten geschieht die Colorimetrie mittels des von Lampe (111) modifizierten Autenriethschen Colorimeters.

2. Das Schicksal der intravenös injizierten kolloidalen Farbstoffe im Organismus.

Oben wurde gezeigt, daß die intravenös injizierten kolloidalen Farbstoffe, wenn auch ungleich langsamer als krystalloide Lösungen, allmählich die Blutbahn verlassen. Die Arbeiten, die sich mit der Frage nach dem Verbleib der Farbstoffe beschäftigen, sind so zahlreich, daß es im Rahmen dieser Abhandlung nicht möglich ist, sie alle gebührend zu berücksichtigen. Trotzdem möchten wir es uns in Anbetracht des großen Interesses, das diesem Problem zukommt, nicht versagen, wenigstens einige Gesichtspunkte zu berücksichtigen.

Theoretisch ist es denkbar, daß ein Teil des injizierten Farbstoffs durch die roten Blutzellen adsorbiert oder auch von den Leukocyten aufgenommen wird. Dies ist jedoch, wie zahlreiche Versuche von Keith, Geraghty und Rowntree (100) mit Vitalrot, von uns mit Trypanblau, Kongorot und Goldsol,

von Hooper, Smith, Belt und Whipple (90) mit Brillantvitalrot sowie von Mendershausen (138) mit Kongorot ergaben, nicht der Fall. Wird das Farbstoff enthaltende Blut nicht ungerinnbar gemacht, sondern der Gerinnung überlassen, so werden nach Versuchen von Hooper, Smith, Belt und Whipple und uns einige Prozente Farbstoff vom Koagulat unter Umständen adsorbiert.

Methodisches: Keith, Geraghty und Rowntree (100) und wir (195) gingen derart vor, daß eine bekannte Menge des zu untersuchenden Stoffes in ein bekanntes Volumen Oxalatblut gebracht wurde, eine andere bekannte Menge Farbstoff dagegen in ein bekanntes Volumen von Oxalatplasma des gleichen Individuums. Nach Zentrifugieren des Farbblutes wurde die Farbkonzentration des so erhaltenen Farbplasmas ermittelt und aus den erhaltenen Werten das relative Blutkörperchenvolumen errechnet. Vergleiche mit dem am gleichen Blute mittels Hämatokrit gewonnenen Blutkörperchenvolumen ergaben innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmende Werte, d. h. Farbstoffe wurden von den Blutzellen nicht aufgenommen. Mendershausen (138) beschritt einen anderen Weg: Er versetzte gewaschene Erythrocyten mit einer bekannten Menge Kongorotlösung, pipettierte die überstehende Flüssigkeit ab und wusch die Erythrocyten weiter so lange, bis die überstehende Flüssigkeit farblos war. Die quantitative Untersuchung mittels Colorimeter ergab, daß in der Waschflüssigkeit das zugesetzte Kongorot voll und ganz enthalten war. Hooper, Smith, Belt und Whipple bestimmten colorimetrisch mittels Brillantvitalrot in vitro eine abgemessene Oxalatblutmenge. Die Ergebnisse entsprachen den zu erwartenden Mengen.

Dagegen werden Farbstoffe kolloidaler Natur mehr oder weniger leicht von anderen Zellen gespeichert. Vor allem spielt bei dieser Speicherung der retikulo-endotheliale Apparat eine Rolle, daneben wird aber auch Farbstoff von Organzellen wie Leber- und Nierenzellen aufgenommen. Auf diese komplizierten Verhältnisse soll nicht näher eingegangen werden.

Ein Teil des Farbstoffs wird allmählich durch gewisse drüsige Organe ausgeschieden. So sah Lepehne (122) und in ähnlicher Weise Bennhold (13) beim Lebergesunden 20—35 Minuten nach intravenöser Injektion von 2 ccm einer wäßrigen 2%igen Kongorotlösung eine deutliche, allmählich zunehmende Rotfärbung der mittels Duodenalsonde gewonnenen menschlichen Galle. Bei Kranken mit Ikterus wurde der Farbstoff erheblich schneller ausgeschieden. Bakwin und Rivkin (6) fanden bei Säuglingen 10 Stunden nach Injektion von Brillantvitalrot Farbstoff im Kot. Die Ausscheidung ließ sich 14 Tage lang verfolgen. Im Magen scheinen das Kongorot und andere kolloidale Farbstoffe nicht ausgeschieden zu werden. So konnten Saxl und Scherf (187) nach intravenöser Injektion von Kongorot diesen Farbstoff im Gegensatz zu dem krystalloiden Methylenblau im Magen nicht nachweisen. Die genannten Autoren nehmen an, daß die Ausscheidung nicht allein von der Teilchengröße, sondern auch von der Lipoidlöslichkeit des betreffenden Farbstoffs abhängig ist. In der abgespritzten Milch eines Mutterhundes konnten wir (201) intravenös injiziertes Trypanrot ebenfalls nicht feststellen. Dagegen besitzt die gesunde Niere die Fähigkeit, kolloidale Farbstoffe, wenn auch nur in ganz geringem Ausmaße, zu eliminieren. Schon Keith, Geraghty und Rowntree (100) sahen 10 Minuten nach der Injektion von Vitalrot beim Hund den Farbstoff in Spuren im Urin erscheinen. Beim Menschen beobachteten sie eine geringe Farbausscheidung, die 3—4 Tage anhielt. Nach Harris (82) erscheint Kongorot beim Hund 8 Minuten, Vitalrot 11 Minuten nach Injektion im Ureter. Bei Katzen war Vitalrot bereits nach 5 Minuten im Ureter nachweisbar. Wir selbst konnten nach Anwendung von Trypanrot keine Farbänderung des Urins feststellen. Wenn man jedoch 100 ccm des einige Zeit nach

der Injektion ausgeschiedenen Urins mehrmals filtriert, zeigt das verwandte Filter einen rötlichen Hauch. Ganz ähnlich verhält sich nach Bennhold (13) das Kongorot. Nach der Injektion von Trypanblau zeigt der kurz darauf entleerte menschliche Urin zuweilen einen Stich ins Rötlichviolette. Es handelt sich um die Ausscheidung eines dem Trypanblau beigemengten Stoffes, der auch in Gelatine mit rötlicher Farbe langsam diffundiert, während die blaue Farbkomponente im Urin ohne weiteres nicht nachweisbar ist und auch in Gelatine so gut wie nicht diffundiert. Nach den Angaben von Schulemann (190) dürfte es sich bei diesem roten Farbstoff um eine Verbindung handeln, die bei der technischen Darstellung des Trypanblaus derart entsteht, daß das tetrazotierte Benzidin sich zum Teil nur mit einem Mol Amidonaphthol-di-sulfonsäure kuppelt und die freibleibende Diazogruppe in OH übergeht. Der eigentliche blaue Farbstoff ist im Urin wie das Trypanrot erst nach einiger Zeit und durch Filtration nachweisbar. Er wird zum Teil an Zellpartikel gebunden ausgeschieden. So sahen wir noch 14 Tage nach der Injektion ein Urinsediment deutlich blau gefärbt. Nakagawa (152), der mit Farbstofflösungen Hundenieren durchströmte, faßt seine Versuchsergebnisse dahin zusammen: Farbstoffe mit sehr großen Teilchen (Diamingrün und Pyrrholblau) passieren die Niere nicht. Andere kolloidale Farbstoffe, darunter auch Kongorot, passieren die Niere zum Teil; manche werden sogar konzentriert ausgeschieden. Die Ausscheidung geht aber nicht parallel mit der Teilchengröße. Es ist hierbei unseres Erachtens zu bedenken, daß Farbstoffe sehr oft ein Gemisch ganz verschieden großer Teilchen darstellen. Pohle (174) wies am Hund (Alizarinblau, Viktoriablau 4 R), Goldberg und Seyderhelm (66) am Menschen (Trypanrot) nach, daß Veränderungen der Harnreaktion eine Veränderung der Farbstoffausscheidung durch die Niere bedingt, und zwar wird ein saurer (basischer) Farbstoff am besten bei saurer (basischer) Harnreaktion ausgeschieden. Wertheimer (233) konnte die Richtung der Permeabilität von Farbstoffen durch die Froschhaut durch willkürliche Reaktionsänderung umkehren (irreziproke Permeabilität). De Haan und Bakker (75), die die Ausscheidung des Trypanblaus durch die Froschniere näher studierten, glauben, daß der Farbstoff zugleich mit Serumkolloiden, die den Farbstoff absorbiert halten, die Glomerulusmembran passiert. Des weiteren soll in den Tubuli, in denen ausgesprochen alkalische Reaktion vorherrscht, die Adsorptionsbindung des Farbstoffs an Eiweiß gesprengt, das Eiweiß rückresorbiert, der Farbstoff aber ausgeschieden werden.

Wir (198) konnten interessante Beobachtungen bei Fällen von orthostatischer Albuminurie machen. Im Urin des liegenden Patienten ist weder intravenös injiziertes Trypanrot noch Eiweiß nachweisbar. Nach 15 Minuten langem Stehen ist der eiweißhaltige Urin deutlich rot gefärbt. Besonders anschaulich wird die Färbung in dem durch die Kochprobe koagulierten Eiweiß, die in dem künstlich mit Eiweiß versetzten Harn, der im Liegen gelassen wurde, auch nach Koagulation des Eiweißes nicht nachweisbar ist. Bei Nierenerkrankungen mit stärkerer Eiweißausscheidung (Nephrose, Amyloidose) wird Trypanrot, Trypanblau und Kongorot ebenfalls in ohne weiteres deutlich wahrnehmbaren Mengen ausgeschieden. In Fällen hochgradigsten Nierenamyloids sah dagegen Bennhold ein vollkommenes Stocken der Kongorotausscheidung durch die Nieren. Wir sind geneigt, die gleichsinnige Ausscheidung des großen

Eiweißmoleküls und des großen Farbstoffmoleküls auf eine abnorme Durchlässigkeit der Capillarwandungen zurückzuführen. Anläßlich seiner Versuche fiel Griesbach (70) das außerordentlich schnelle Verschwinden von Kongorot aus der Blutbahn des Amyloidkranken auf. Bennhold (13, 14, 15) ging dieser Frage weiter nach und kam zu dem Schluß, daß das Amyloid eine besondere Affinität zum Kongorot zeigt und dieses daher schnell (innerhalb einer Stunde) aus der Blutbahn an sich reißt. Unserer Ansicht nach ist bei dieser Frage der Schwerpunkt nicht auf eine besondere färberische Affinität des Kongorots zum Amyloid, sondern wiederum auf die gesteigerte Gefäßdurchlässigkeit zu legen. Denn einerseits kommt ein schnelles Verschwinden des Kongorots aus der Blutbahn, wie aus Bennholds Versuchen hervorgeht, auch bei reinen Nephrosen vor. Andererseits konnten wir bei einem autoptisch sichergestellten Fall von schwerer Amyloidose mit starker Beteiligung der Nieren, die außerdem Zeichen einer Glomerulonephritis aufwiesen, ein ganz abnorm rasches Verschwinden intravenös injizierten Trypanrots nachweisen. Wie Versuche an Gefrierschnitten ergaben, zeigt jedoch Trypanrot keine besondere Affinität zur Amyloidsubstanz. Petroff (170) konnte mit Trypanblau ebenfalls weder bei Milzdurchspülungsversuchen, noch an Gefrierschnitten eine elektive Färbung des Amyloids erhalten, dagegen färben sich Hyalinschollen der Wandungen kleiner Arterien nach der Milzdurchspülung diffus blau[1]). Wir verfügen über einen ähnlichen Fall von Amyloid, bei dem Trypanblau ebenfalls dieselben Verhältnisse zeigte wie das Trypanrot. Das abnorm rasche Verschwinden konnte, wie Versuche in dieser Richtung ergaben, nicht allein durch die gesteigerte Farbausscheidung im Urin bedingt sein. In einer neueren Arbeit vertritt Bennhold (14) auf Grund seiner mit Gefrierschnitten ausgeführten Versuche die Ansicht, daß normalerweise die intravenös einverleibten anodischen Farbstoffe an Plasmaeiweiß adsorbiert (vgl. de Haan und Bakker) und deshalb länger im Blute kreisen und daß bei Amyloid und wie aus den Untersuchungen von Kollert (105) über das Serumeiweißbild tubulärer Nierenerkrankungen überhaupt zu schließen sei, wahrscheinlich auch bei unkomplizierten Nephrosen eine abnorm lockere oder unvollständige Bindung des Farbstoffs an das Plasmaeiweiß vorläge. Durch dies Verhalten sei vielleicht das gleichsinnig schnelle Verschwinden des Kongorots und Trypanrots aus dem Blute auf dem Wege über die Leber bei Amyloidosen und Nephrosen erklärbar. Wir sind jedoch der Ansicht, daß die Vorbedingung für das schnelle Verschwinden der Farbstoffe aus der Blutbahn in einer Schädigung der Gefäßwand zu suchen ist. Daß es weder Bennhold (Kongorot) noch uns (Trypanrot) gelungen ist, Farbstoff in der Ödemflüssigkeit von Nephrosen nachzuweisen, spricht nicht gegen diese Annahme, da der Farbstoff, der einmal die Capillaren passiert hat, in ganz unspezifischer Weise von dem umliegenden Gewebe aufgenommen werden könnte, ohne daß der Farbstoff in dieser feinen Verteilung nachweisbar ist. Im übrigen berichtete kürzlich Mendershausen (138), daß es ihm gelungen sei, 6 Stunden nach der Injektion von Kongorot bei einem hydropischen Herzkranken eine geringe Rotfärbung der durch Beinpunktion gewonnenen Ödemflüssigkeit zu beobachten.

[1]) Anmerkung während der Korrektur: H. Herzenberg (Virchows Arch. Bd. 253, S. 656. 1924) glaubt, im Gegensatz hierzu, daß sowohl Trypanblau als Kongorot spezifische Amyloid-Färber seien (Mäuseversuche).

Daß kolloidale Farbstoffe auch die „normale“ Gefäßwand passieren können, zeigten kürzlich Krogh und Harrop (108). Mittels Urethan narkotisierten Fröschen wurde intravenös Vitalrot injiziert. Der Farbstoff trat aus den Zungencapillaren nicht aus. Wurde jedoch durch eine lokale Behandlung der Capillaren mit $25^{0}/_{0}$iger Urethanlösung eine Dilatation der Gefäße verursacht, so passierten diese Stoffe ohne weiteres die Capillarwand. Ähnliche Versuche unternahmen Fröhlich und Zak (63). Sie sahen mikroskopisch 10—12 Minuten nach intravenöser Injektion von gesättigter Kongorotlösung, die mittels $0{,}6^{0}/_{0}$iger Kochsalzlösung bereitet war, Farbstoff durch die Venen der ausgespannten Froschzunge treten. Immerhin befanden sich auch hier die Gefäße in einem gewissen Reizzustand. Daß Kongorot die maximal kontrahierten Gefäße gar nicht oder wenigstens in viel geringerem Grade als das in ihnen befindliche Plasma verläßt, zeigten Scott, Rabinowitz und Rupp (193). Diese Autoren injizierten einem Hund von 18 kg Kongorot intravenös. Darauf wurde mittels Adrenalin eine Gefäßkontraktion hervorgerufen. Die Farbkonzentration in dem 19 Minuten nach der Farbinjektion gewonnenen Plasma betrug $111^{0}/_{0}$ des Ausgangswertes, d. h. die Farbkonzentration hatte statt normalerweise ab- sogar zugenommen.

Ein weiterer Beweis der Durchlässigkeit der Gefäßwand für Farbstoffe kolloidaler Natur ist das Auftreten der Farbe in der Lymphe. Keith, Geraghty und Rowntree (100) beobachteten 10 Minuten nach der intravenösen Injektion von Vitalrot Farbspuren in der Brustganglymphe eines Hundes. Harris (82), der gleichsinnige Untersuchungen unternahm, fand Vital- und Kongorot 8—10 Minuten nach der Injektion in der Lymphe des Ductus thoracicus. Petersen, Levinson und Hughes (169) beobachteten 12 Minuten nach Injektion von Hämoglobinlösung Färbung der Hundelymphe. Meyer-Bisch und Lampe (139) konnten nachweisen, daß die durch die Lymphe ins Blut zurückkehrenden Farbmengen das Konzentrationsgefälle des Farbstoffs im letzteren nicht beeinflussen können. So wurde dem Blut eines Hundes, dem intravenös 144 mg Trypanblau injiziert waren, innerhalb 3 Stunden nur etwa 1,5 mg Farbe durch die Lymphe wieder zugeführt. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Trypanrot. H. P. Smith (206) fand in der Leberlymphe nach Farbinjektion eine Maximalkonzentration von $50-75^{0}/_{0}$ der gleichzeitig im Plasma vorhandenen Farbkonzentration. Die Lymphe aus anderen Körpergebieten war erst 24 Stunden nach der Farbinjektion gefärbt. Daraus geht hervor, daß der Farbstoff im wesentlichen durch die Leber die Blutbahn verläßt. Interessante Aufschlüsse ergaben Versuche Okuneffs (161, 162) mit Trypanblau, die an Kaninchen angestellt wurden. Intraperitoneal zugeführtes Trypanblau erschien 2—3 Minuten nach der Injektion im Ductus thoracicus und 4—5 Minuten nach der Injektion im Blute. Wärmeapplikation beschleunigte das Übertreten des Farbstoffs.

Karczag, Paunz (98) und Mitarbeiter zeigten an zahlreichen Versuchen, daß eine Anzahl umlagerungsfähiger Farbstoffe der Triphenylmethanreihe, wie Fuchsin S, Lichtgrün, Wasserblau als farblose Karbinole in Harn, Galle, Liquor, Fruchtwasser, Peritonealexsudat, Kammerwasser usw. ausgeschieden und durch Säurezusatz wieder zu farbigen Originalverbindungen regeneriert werden können. Bei den Farbstoffen kolloidaler Natur wie Kongorot, Trypanblau, Trypanrot, die der Benzidinreihe angehören, kommt eine Umwandlung

in farblose Leukobasen nicht in Betracht. Bei weiterer Erforschung des Schicksals der injizierten Farbstoffe ist jedoch das Augenmerk auch auf farblose Abbauprodukte dieser Substanzen zu richten.

3. Die Methodik der Blutmengenbestimmung mittels kolloidaler Farbstoffe ist, wie schon oben erwähnt, eigentlich eine Bestimmung der Gesamtplasmamenge. Mit Zuhilfenahme des gleichzeitig bestimmten relativen Blutkörperchenvolumens wird die Gesamtblutmenge ermittelt.

Zur Feststellung des relativen Blutkörperchenvolumens eignet sich besonders das Hämatokritverfahren. Die Methode beruht auf Trennung des flüssigen Blutanteils von den Zellelementen mittels Zentrifugalkraft. Besonders bewährt hat sich uns die Modifikation des Hämatokriten nach Bönniger (24). Dieser kleine Apparat besteht aus einem U-förmig gebogenen Glasrohr von 1—1,5 mm Lumen mit Gradeinteilung. Wird dieses Röhrchen mit Hirudin- oder Oxalatblut beschickt und 20—30 Minuten in einer elektrischen Zentrifuge mit größerem Radius bei 3000—4000 Touren geschleudert, so ist die Trennung von Zellelementen und Flüssigkeit eine vollkommene und es ist an Hand der Gradeinteilung das Verhältnis von Zellelementen zum Gesamtblut bequem zu ermitteln. Als wir anfingen, mit dem Bönnigerschen Hämatokriten zu arbeiten, stellte sich bald heraus, daß manche im Handel erhältliche Exemplare unrichtige Werte ergaben. Das lag, wie die weitere Untersuchung zeigte, an einer fehlerhaften Graduierung der Röhrchen im Bereich der Biegung. Wir bezogen deshalb von einem Glasbläser Hämatokriten, die aus graduierten Thermometerröhren hergestellt waren, und ermittelten den bei der Biegung unvermeidlich entstehenden Fehler mittels Nacheichung durch Quecksilberfaden, und brachten bei der Berechnung die ermittelte Korrektion in Anwendung. Zur Verhütung der Gerinnung wurde eine Lösung von 0,9 g Kochsalz und 2 g Ammoniumoxalat ad 100 ccm Wasser benutzt. Zu je 10 ccm Blut wurde 1 ccm dieser Lösung hinzugefügt und gut vermischt. Vergleichende Untersuchungen mit Hirudin- und Oxalatblut ergaben übereinstimmende Werte. Daraus ist zu schließen, daß im allgemeinen durch Zusatz dieser Oxalatlösung zu Blut keine Volumenveränderungen der Erythrocyten vor sich gehen. Bei genauem Arbeiten mit gut geeichten Hämatokriten weisen mehrere mit gleichem Blut beschickte Exemplare Abweichungen von höchstens 1—2% auf. Die Übereinstimmung der mittels dieses Hämatokritverfahrens gewonnenen Werte mit denen durch andere Methoden gewonnenen ist ebenfalls eine gute. Verwandt wurde von uns eine Zentrifuge mit 17 cm Radius und 3000 Touren pro Minute.

Ein Beispiel veranschauliche die Technik: Aus der ungestauten Armvene wurden 7 ccm Blut in einem gut gereinigten Glaszylinder aufgefangen und mittels fein graduierter Pipette 0,7 ccm der Oxalatlösung hinzugefügt, sorgfältigst vermischt und mit dem Oxalatblut drei Hämatokriten gefüllt. Hämatokrit I hatte einen Biegungsfehler von +1,25, d. h. ein in die Biegung gebrachter Quecksilberfaden nahm einen Raum ein, der um 1,25 Skalenteile der Graduierung kleiner war als der Raum, den derselbe Faden in dem geraden Schenkel des Röhrchens einnahm.

Die Blutkörperchensäule erstreckte sich		Die Gesamtoxalatblutsäule	
von	7,28 } −	von	9,10 } −
bis	4,96		3,01
	= 2,32 } +		= 6,09 } +
Korrektionsfaktor	+ 1,25		1,25
	3,57		7,34 } −
Von dem Gesamtoxalatblut ist $^1/_{11}$ = 0,67 Oxalat, also			0,67
			6,67

Dann ist das relative Blutkörperchenvolumen $K = \frac{3{,}57 \cdot 100}{6{,}67} = 53{,}5$ Volumprozent.

Die mittels der übrigen Hämatokrite gewonnenen Werte waren 53,7 und 54,0, durchschnittlich also 53,7.

Andere Autoren brachten ungerinnbar gemachtes Blut in graduierte Zentrifugenröhrchen und ermittelten auf ähnliche Weise das Blutkörperchenvolumen. Die Ablesung kann jedoch bei diesem Verfahren nicht mit der gleichen Genauigkeit durchgeführt werden. Beachtung verdient auch das neuerdings von Alder und Naegeli (150) ausgearbeitete Verfahren der Blutkörperchenvolumenbestimmung mittels Refraktometrie.

Keith, Geraghty und Rowntree (100), die als erste die Farbmethode erfolgreich anwandten, benutzten folgendes Verfahren:

I. Eine Platiniridiumnadel, die durch ein kurzes Gummirohr mit einer Pipette verbunden ist, wird in eine Vene der Ellenbeuge eingeführt, 10 ccm Blut entnommen und dieses in ein graduiertes Zentrifugenglas, das zur Gerinnungsverhütung etwas gepulvertes Natriumoxalat enthält, gebracht.

II. Nach Entfernung der Pipette wird eine 20-ccm-Spritze, die Farblösung enthält, auf die Nadel gesetzt und die Lösung injiziert. Die Farblösung wird durch Auflösung von 1,5 g Vitalrot in 100 ccm frisch destilliertem Wasser hergestellt und zwecks Sterilisation 5—10 Minuten vorsichtig aufgekocht. Injiziert werden pro 5 kg Körpergewicht 1 ccm = 3 mg Farbstoff pro kg.

III. 3 und 6 Minuten nach der Farbinjektion wird aus einer ungestauten Vene des anderen Arms auf gleiche Weise wie bei I je 10 ccm Blut entnommen.

Darauf werden die drei Zentrifugengläser bei 3000 Touren 20 Minuten lang zentrifugiert. Nach Feststellung des relativen Blutkörperchenvolumens werden die einzelnen Plasmaportionen, die bei III jetzt intensiv rot gefärbt sind, vorsichtig abgehebert. Mit Hilfe des bei I gewonnenen ungefärbten Plasmas wird ein Farbstandard hergestellt: 0,5 ccm der Stammfarblösung wird mit 0,8% Kochsalzlösung auf 100 ccm aufgefüllt und ein Teil dieser Farblösung mit 1 Teil Plasma und 2 Teilen 0,8%iger Kochsalzlösung vermischt. Mit der so gewonnenen Standardlösung wird der Keil eines Autenrieth-Königsbergerschen Colorimeters gefüllt. In den Trog des Apparates kommt die mit 3 Teilen Kochsalzlösung versetzte Farbplasmalösung III. Darauf wird die Farbkonzentration bestimmt. Unter III werden zwei Blutproben entnommen, da aus unbekannten Gründen mitunter in der einen oder anderen Probe Hämolyse auftritt, die ein genaues Arbeiten natürlich vereitelt. Die Blutmenge ergibt sich aus folgender Berechnung:

A. Gesamtplasmamenge: Das Gewicht des Versuchsindividuums in kg sei = W; die Standardlösung ist so hergestellt, daß ihre Farbkonzentration einer Verdünnung des injizierten Farbstoffs in 40 ccm Plasma pro kg entspricht. Die Farbkonzentration des Standards sei = 100%. Die Farbkonzentration des Plasmas im Vergleich zu dieser sei = R. Dann ist die absolute Plasmamenge

$$P = \frac{100 \,.\, 40\,W}{R} = \frac{4000\,W}{R}\ \text{ccm}$$

und das Plasmagewicht X = Plasmamenge × spezifisches Gewicht. Das Verhältnis von Plasma zu Körpergewicht ist $\frac{X \,.\, 100}{W}$. Das relative Blutkörperchenvolumen sei = K, dann ist die Gesamtblutmenge $= \frac{100 \,.\, \text{Plasmamenge}}{100 - K}$ und das Blutgewicht Y = Blutmenge × spezifisches Gewicht. Das Verhältnis von Blut zu Körpergewicht $\frac{Y \,.\, 100}{W}$.

Hooper, Smith, Belt und Whipple (90), die die Farbmethode an zahlreichen Hunden erprobten, gingen folgendermaßen vor:

I. Aus der Vena jugularis werden mittels Nadel 10 ccm Blut in einem graduierten Zentrifugenröhrchen aufgefangen, das 2 ccm einer 1,6%igen Natriumoxalatlösung enthält.

II. Injektion einer 1%igen Lösung von Brillantvitalrot (1 ccm pro 5 kg). Die Lösung wird aus einem Schälchen aufgesogen und dieselbe mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und diese Flüssigkeit ebenfalls mit der Spritze aspiriert. Die Spritze wird bei der Injektion mehrere Male mit Blut ausgewaschen und so der gesamte Farbstoff dem Organismus zugeführt.

III. 4 Minuten nach Injektion Gewinnung von 10 ccm Blut wie bei I. Darauf 30 Minuten langes Zentrifugieren bei 2500 Touren (Zentrifuge mit 27 cm Radius). Von III werden 2 ccm Plasma mit 4 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung versetzt und die Konzentration dieser Mischung im Vergleich mit einem Farbstandard colorimetriert. Benutzt wurde wiederum das Autenriethsche Colorimeter.

Herstellung des Farbstandards: $^3/_4$ ccm der 1%igen Farblösung werden auf 200 ccm Wasser aufgefüllt, d. h. 1 ccm Farblösung ist in 266,7 ccm Wasser befindlich. 5 ccm dieser Farblösung wird mit 5 ccm sub I gewonnenen Plasmas und 5 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung versetzt.

Berechnung: D = ccm der injizierten Farblösung.
R = Prozentgehalt der unbekannten Farblösung bezogen auf den Standard = 100.
C = Oxalatfaktor von III.

$$C = \frac{\text{Zahl des Oxalatplasmas in ccm} - 2\,\text{ccm}}{\text{Zahl der ccm Oxalatplasma}}.$$

Dann ist die Plasmamenge in ccm $= \dfrac{26\,666{,}7 \times D \times C}{R}$

und die Blutmenge $= \dfrac{\text{Plasmamenge} \times 100}{\text{relatives Plasmavolumen}}$.

Das relative Plasmavolumen wird ermittelt aus den sub I abgelesenen Werten des Zentrifugenröhrchens:

$$\frac{\text{ccm Oxalatplasma} - 2\,\text{ccm (Oxalat)}}{\text{ccm Gesamtinhalt} - 2\,\text{ccm (Oxalat)}}.$$

H. P. Smith (205) führte innerhalb kurzer Zeit am gleichen Hunde eine wiederholte Blutmengenbestimmung durch. Da hier das zur Standardherstellung benötigte Plasma noch eine von der vorhergehenden Farbinjektion herrührende Färbung aufweist, ist eine besondere Berechnung erforderlich. Im übrigen verläuft jede weitere Bestimmung in gleicher Weise wie die erste.

Berechnung: D = ccm der injizierten Farblösung.
C_1 = Oxalatfaktor des kurz vor der zweiten Farbinjektion gewonnenen Plasmas.
C_2 = Oxalatfaktor des 4 Minuten nach der zweiten Injektion gewonnenen Plasmas.
R_1 = Farbkonzentration des noch von der ersten Farbinjektion her gefärbten, zur Herstellung des zweiten Standards benötigten Plasmas. Das Plasma wird wie vorher mit zwei Teilen Kochsalzlösung verdünnt, und seine Farbkonzentration in Prozenten gegen den von der ersten Bestimmung her noch vorhandenen alten Standard festgestellt.
R_2 = Farbkonzentration des 4 Minuten nach der zweiten Injektion gewonnenen Plasmas. Ablesung gegen den neuen Standard in Prozenten. Der neue Standard wird genau so wie der alte hergestellt, nur ist das verwandte Plasma von der ersten Injektion her schon rot gefärbt.

$$\text{Plasmamenge} = \frac{26\,666{,}7 \times D \times C_1 \times C_2 \times 100}{C_1 \times R_2 \times (R_1 + 100) - (100\,C_2 \times R_1)}.$$

Wiederholte Kontrollbestimmungen in vitro ergaben gute Resultate.

Um ein wasserklares Plasma zu erhalten, ließen Carrier, Lee und Whipple (35) die Versuchshunde, die nur Wasser erhielten, 24 Stunden fasten.

Barrat und Yorke (7) bestimmten die Plasmamenge mittels Injektion einer bekannten Hämoglobinlösung und mittels Feststellung des Blutkörperchenvolumens in der Raumeinheit die Blutmenge.

Herstellung der Hämoglobinlösung: Von einem artgleichen Tier wird Blut entnommen und zur Gerinnungsverhütung mit einem genügenden Quantum 1%iger Kaliumoxalatlösung versetzt und zentrifugiert. Nach Abheberung des Plasmas wird zu den Zellen so viel

Wasser hinzugesetzt, daß Hämolyse eintritt und nachträglich so viel Kochsalz hinzugefügt, daß eine 0,85%ige Kochsalzlösung resultiert. Die Konzentration dieser Lösung an Hämoglobin wird dann im Zeißschen Vergleichsspektroskop oder einfacher im Fleischlschen Hämoglobinometer ermittelt im Vergleich mit einer Lösung, die aus einer bekannten Menge Oxalatblut, dessen Zellanteil durch Hämatokrit festgestellt wurde, und destilliertem Wasser besteht.

Technik: Eine bekannte Menge Hämoglobinlösung wird Kaninchen injiziert und nach Schluß der Injektion aus einer Vene der anderen Körperhälfte eine Blutprobe entnommen, mit einer bekannten Menge 1%iger Kaliumoxalatlösung versetzt und das Volumen der Mischung ermittelt. Nachdem zentrifugiert wurde, wird der Prozentgehalt des gelösten Hämoglobins im Oxalatplasma wie oben festgestellt.

Berechnung: $E = \frac{C \times 100}{D}$, wobei C die injizierte Hämoglobinmenge, D den Prozentgehalt des Hämoglobins im Plasma nach der Injektion, E die Gesamtplasmamenge bedeutet.

Z. B.: C = 0,74 ccm gelöst in 0,85%iger Kochsalzlösung, Gesamtflüssigkeit = 4 ccm. Prozentgehalt des gelösten Hämoglobins im Plasma nach der Injektion 0,73%.
E = 101 ccm, 97 ccm nach der Injektion.

Lee und Whipple (119) benutzten in Hundeversuchen die gleiche Methodik wie Hooper, Smith, Belt und Whipple, injizierten jedoch statt Farblösung den Hunden 25 ccm Hämoglobinlösung.

Herstellung der Hämoglobinlösung: Einem artgleichen Tier werden 12 ccm Blut entnommen, mit 2 ccm 1,6%igem Natriumoxalat versetzt und zentrifugiert. Zu 6 ccm der so gewonnenen Zellmasse werden 30 ccm Wasser hinzugefügt und die entstehende Hämoglobinlösung filtriert. Bei ihren Versuchen sahen Lee und Whipple erst dann Hämolyse in der Blutbahn des Hundes auftreten, wenn mehr als 10% des Plasmavolumens an Wasser injiziert wurden.

Technik: I. Etwa 12 ccm Blut werden aus der Vena jugularis entnommen, in einem Zentrifugenglas mit 2 ccm 1,6%iger Natriumoxalatlösung versetzt und zentrifugiert (evtl. Entnahme von 2 × 12 ccm Blut).

II. 25 ccm Hämoglobinlösung werden in ein Porzellanschälchen gebracht, mit der Spritze aufgesogen, das Schälchen mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und diese Flüssigkeit ebenfalls mittels Spritze aspiriert. Injektion.

III. Nach 4 Minuten Blutentnahme wie bei I.

Standardherstellung: 1 ccm Hämoglobinstammlösung + 9 ccm destilliertes Wasser. 5 ccm dieser 10%igen Lösung werden mit 10 ccm des bei I gewonnenen Plasmas versetzt. Es sind also in 30 ccm Standardlösung 1 ccm Hämoglobinlösung befindlich. Colorimetrie im Autenrieth.

Berechnung: R = Prozentgehalt gegen Standardlösung.
D = injizierte ccm Hämoglobinlösung.
$C = \frac{\text{ccm Oxalatplasma} - 2 \text{ ccm}}{\text{ccm Oxalatplasma}}$.

Dann ist die Plasmamenge in ccm gleich $\frac{(30\,D) \times (100\,C)}{R}$.

Franke und Benedikt (61), die ebenfalls Hämoglobinlösung zur Blutmengenbestimmung am Hunde benutzten, schlugen einen anderen Weg ein.

Herstellung der Hämoglobinstandardlösung: Eine bekannte Menge Hundeblut (einige ccm mehr als 0,5 ccm pro kg Körpergewicht des Hundes, bei dem die Blutmenge bestimmt werden soll) wird in sterilem Glase aufgefangen und zentrifugiert. Nachdem das Plasma abpipettiert ist, wird zu den Zellen so viel Wasser gegeben, daß das resultierende Volumen doppelt so groß ist als die ursprünglich entnommene Blutmenge. Nach eingetretener Hämolyse wird pro ccm der Lösung 8,5 mg Kochsalz zugefügt, zentrifugiert und die überstehende Hämoglobinlösung verwandt.

Technik: I. Aderlaß von 10—15 ccm. Zusatz von 2 mg gepulvertem Kaliumoxalat pro ccm Blut. Hämatokritbestimmung und Plasmagewinnung für den Standard. Das

relative Blutkörperchenvolumen wurde zum Teil auch mittels einer Methode bestimmt, die in ihren wesentlichen Zügen dem Vorgehen entspricht, das Keith, Geraghty und Rowntree sowie Seyderhelm und Lampe in ihren Versuchen über Farbabsorption durch Erythrocyten anwandten.

II. Injektion von 1 ccm Hämoglobinlösung pro kg Körpergewicht.

III. 2 Minuten nach Injektion Entnahme von Blut wie bei I.

Standardherstellung: Ein Teil Hämoglobinstammlösung wird auf 5 Teile mit 0,85%iger Kochsalzlösung aufgefüllt. Von der entstandenen Lösung wird ein Teil mit Kochsalzlösung auf 10 Teile verdünnt. Hierauf Vermischung gleicher Teile der letzten Lösung und sub I gewonnenen Plasmas. Die zu bestimmende Hämoglobinplasmaprobe wird mit gleichen Teilen Kochsalzlösung versetzt. Colorimetrie im Tauchcolorimeter.

Berechnung: $\frac{S \times 2}{y} = C.$

S = Millimeterhöhe der Standardlösung.
Y = Millimeterhöhe der nach Injektion gewonnenen Hämoglobinplasmaprobe.
C = Konzentration des Hämoglobins im Originalplasma verglichen mit dem Standard.

Sind H die injizierten ccm Hämoglobinlösung, so ist die Plasmamenge in ccm $= \frac{H \times 100}{C}$.

Die Gesamtblutmenge wird wie sonst ermittelt.

Lucas und Dearing (128) wandten diese Farbmethode bei Säuglingen an.

I. Mittels Nadel Entnahme von 10 ccm Blut aus dem Sinus longitudinalis in ein mit 2 ccm 1,6%iger Natriumoxalatlösung beschicktes, kalibriertes Zentrifugenröhrchen.

II. Injektion von 1 ccm 1,5%iger Brillantvitalrotlösung pro 5 kg Körpergewicht.

III. 4 Minuten nach Injektion Entnahme von 16 ccm Blut und Beschickung von zwei paraffinierten Zentrifugenröhrchen.

Nachdem I und III 1/2 Stunde im Eisschrank gekühlt sind, wird 30 Minuten lang bei 2500 Touren zentrifugiert. Im übrigen Methode nach Keith, Geraghty und Rowntree.

Eine Mikromodifikation der Blutmengenbestimmung, die besonders bei Säuglingen in Frage kommt, veröffentlichten kürzlich Bakwin und Rivkin (6).

I. Mittels Spritze Entnahme von 2 ccm Blut aus dem Sinus. Mit diesem Blut wird ein Hämatokritrohr von 12,5 cm Länge und 0,6 cm Lumen beschickt. In dem Rohr befinden sich 0,4 ccm einer 1,6%igen Natriumoxalatlösung.

II. Injektion von 1 ccm einer 1,5%igen Brillantvitalrotlösung in Kochsalzlösung gelöst (bei Kindern unter 3 kg 0,5 ccm).

III. Nach 4 Minuten Blutentnahme wie bei I.

Die Röhren werden 20 Minuten lang bei 1500 Touren zentrifugiert und das relative Blutkörperchenvolumen festgestellt.

Standardherstellung: 1 ccm der 1,5%igen Farbstofflösung wird auf 400 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und mit gleichen Teilen Kochsalzlösung und sub I gewonnenem Plasma vermischt. Das unter III gewonnene Farbplasma wird mit 2 Teilen Kochsalzlösung versetzt. Die Colorimetrie erfolgt in einem Tauchcolorimeter mit Mikrotrog und -taucher.

Berechnung: R = Colorimeterablesung in mm bei Standard mit 15 mm.
P = Menge der gefärbten Plasmaoxalatlösung im Hämatokritrohr.
D = ccm des injizierten Farbstoffs.

$$\text{Relatives Plasmavolumen} = \frac{P - 0{,}4}{\text{Gesamtmenge der Flüssigkeit} - 0{,}4 \text{ ccm}} \times 100.$$

$$\text{Plasmamenge in ccm} = \frac{R}{15} \times \frac{400 \times (P - 0{,}4)}{P}.$$

Harris (82) bestimmte die Blutmenge bei Hunden und Katzen mittels Kongorot und Brillantvitalrot. Er hält Kongorot für geeigneter, da es, nach seinen Untersuchungen wenigstens, länger in der Blutbahn verbleibt.

I. Entnahme von 10 ccm Blut in ein paraffiniertes Zentrifugenglas, das mit etwas gepulvertem Kaliumoxalat beschickt ist. Gleichzeitig Bestimmung des relativen Blutkörperchenvolumens.

II. Injektion einer 1,5%igen Farblösung, 1 ccm pro 5 kg.

III. Nach $2^1/_2$ Minuten Entnahme von 10 ccm Blut mittels einer mit Pipette armierten Nadel, die zuvor mit 1,6%igem Natriumoxalat ausgewaschen ist, im übrigen wie bei I. Zentrifugation 20 Minuten lang bei 2500 Touren.

Standardherstellung: 2 Teile physiologische Kochsalzlösung + 1 Teil Plasma (I) + 1 Teil Farblösung, die aus Verdünnung von 1 ccm Farbstammlösung ad 200 ccm Kochsalzlösung gewonnen wurde.

Die Farbplasmaprobe wird mit 3 Teilen Kochsalzlösung verdünnt. Bestimmung der Farbkonzentration im Tauchcolorimeter nach Duboscq.

Berechnung: r = Verhältnis des Farbstoffs von Probe zu Standard (umgekehrtes Verhältnis der Höhen in mm),

dann $\frac{r \cdot 1}{200}$ = Farbkonzentration der Probe,

v = injizierte ccm Farblösung,

x = Plasmavolumen in ccm,

dann $\frac{v}{x} = \frac{r}{200}$ oder $x = \frac{200 \times v}{r}$.

Feringa und van Creveld (58, 59) benutzten Diaminreinblau und Trypanrot beim Kaninchen.

I. Blutentnahme von 4 ccm. Zusatz von 1 ccm 3%igem Natriumcitrat. Zentrifugation in kalibrierten Gläsern.

II. Injektion von 1%iger Farblösung (1 ccm Farblösung + 4 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung pro kg).

III. Nach 4 Minuten Blutentnahme wie bei I.

Standardherstellung: Verdünnung der Farbstammlösung 1 ad 200 Wasser = 100%ige Kontrollösung. Von dieser Kontrollösung werden weitere von 10 zu 10% fallende Verdünnungen hergestellt. 0,5 ccm der einzelnen Farbverdünnungen werden mit gleichen Teilen Plasma (I) und 0,9%iger Kochsalzlösung vermischt und in Glaszylinder von 2 cm Höhe und 0,5 cm Durchmesser gebracht. Die einzelnen Glaszylinder sind mit Kupferhülsen umgeben, auf einer Glasplatte befestigt. Die Oberfläche der Flüssigkeit wird durch eine aufgesetzte zweite Glasplatte begrenzt.

Das auf seine Farbintensität hin zu prüfende Plasma wird mit gleichen Teilen Wasser und physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. mit dieser Mischung ebenfalls ein Zylinder beschickt und im Vergleich mit dem Standardröhrchen gegen einen weißen, gleichmäßig beleuchteten Hintergrund colorimetriert.

Berechnung: 200 = Verdünnungsfaktor der zur Herstellung der 100%igen Standardlösung benötigten Farblösung.

D = injizierte ccm Farblösung.

$\frac{100}{R}$ = Verhältnis von 100%iger Standardlösung zu Prozentgehalt der Standardlösung, mit der das zu prüfende Farbplasma übereinstimmt.

C = Natriumcitratverdünnungsfaktor.

$= \frac{\text{Plasmamenge}}{\text{Citratplasmamenge}}$.

$$\text{Gesamtplasmamenge} = \frac{200 \times D \times C \times 100}{R}.$$

Seyderhelm und Lampe (196) verwandten zunächst Trypanblau, kamen von diesem Farbstoff jedoch aus den eingangs erwähnten Gründen wieder ab und benutzten später Trypanrot. Zur Verwendung gelangten eine 0,8%ige Farblösung, die in 0,5%iger Kochsalzlösung hergestellt ist. Injiziert werden in der Regel 10 ccm, doch kann bei Individuen

mit hohem Körpergewicht unbedenklich auch 15—20 ccm injiziert werden. Zur Vermeidung von Nebenerscheinungen empfiehlt sich folgende Herstellung der Farblösung: 0,2 g Trypanrot werden mit 25 ccm frisch destilliertem Wasser versetzt und die Lösung filtriert. Zu dieser Lösung wird die Hälfte ihres Volumens 1%iger Kochsalzlösung hinzugefügt und das Ganze zwecks Sterilisation bis auf das Volumen eingedampft, die die Farblösung vor Zusatz der Kochsalzlösung einnahm. Die Lösung wird frisch verwandt.

I. Aus einer ungestauten Armvene werden etwa 5 ccm Blut entnommen und zur Verhütung der Gerinnung mit $^1/_{10}$ Ammoniumoxalatlösung versetzt (die Lösung wurde durch Auflösung von 2 g Ammoniumoxalat und 0,9 g Kochsalz ad 100 ccm Wasser hergestellt). Zweitens wird aus der wenn nötig gestauten Vene in zwei peinlichst gesäuberte und getrocknete Meßzylinder je 25 ccm Blut aufgefangen und wiederum mit $^1/_{10}$ ihres Volumens Ammoniumoxalatlösung versetzt.

II. Injektion der Farblösung.

III. 3 und 6 Minuten nach beendeter Injektion werden aus der Armvene etwa je 10 ccm Blut wie bei I entnommen.

Mit dem sub I gewonnenen Blut werden 2—3 Hämatokrite gefüllt und die Hämatokrite, das Oxalatblut und das Farboxalatblut $^1/_2$ Stunde bei 3000 Touren (Radius der Zentrifuge = 17 cm) zentrifugiert. Aus dem so gewonnenen Oxalatplasma und einer bekannten, am besten gewogenen Menge Farblösung wird ein Standard hergestellt. Durch Verdünnung der Restmenge des Standards mit Oxalatplasma Herstellung einer 75%igen Lösung (bezogen auf den Standard = 100) und Herstellung einer Eichkurve. Die Eichung ergab z. B. bei 100% die Ablesung von 11 Skalenteilen, bei 75% die Ablesung von 31 Skalenteilen. Wenn man bei Herstellung des Standards so vorgeht, daß nach Möglichkeit die Ablesung der zu untersuchenden Farboxalatplasmaproben III in die Region des oberen Viertels des Keiles fällt, erleichtert sich die Ablesung ganz wesentlich.

Im allgemeinen wird man die Standardkonzentration richtig treffen, wenn man beim Menschen pro kg 45 ccm Plasma annimmt, d. h. bei einem 60 kg schweren Menschen 2700 ccm Plasma und $^1/_6$—$^1/_7$ der für die Plasmamenge errechneten Zahl (dazugesetztes Oxalat) dazu addiert. Das wäre im Beispiel etwa 3100 ccm Oxalatplasma. Sind nun 10 ccm Farblösung injiziert, so wäre der zu erwartende Farbgehalt im Oxalatplasma etwa 0,32%ig. Der Farbgehalt des Standards müßte also auch etwa 0,32%ig sein. Im Beispiel wären also etwa 0,064 g Farblösung in 20 ccm Oxalatplasma zu lösen.

Nach Feststellung der Farbkonzentration der unter III gewonnenen zwei Proben wird rückwärts auf die Farbkonzentration im Plasma bei 0 Minuten geschlossen, da die Farbkonzentration der innerhalb der ersten Minuten gewonnenen Proben, wenn man die Werte in ein Koordinatensystem, auf dem Zeit und Konzentration eingetragen ist, auf einer geraden Linie liegen. Die Berechnungsformel ergibt sich nach R. Wintgen, Seyderhelm und Lampe aus folgendem:

K = das durch Hämatokrit gewonnene Blutkörperchenvolumen.
p = das Volumen der zur Standardherstellung verwandten Oxalatplasma.
a = das Volumen der zur Standardherstellung verwandten Farblösung.
f = das Volumen der injizierten Farblösung.
o = das Volumen des zu b gesetzten Ammoniumoxalats.
e = die gegen den Standard berechneten Eichprozente des Farboxalatplasmas, das aus b + o gewonnen wurde.

Das Volumen des Gesamtplasmas beträgt in ccm =

$$\left[\frac{100 \,.\, f\,(.\,p + a)}{a \,.\, e} - f\right] \times \left[1 - \frac{o}{\frac{(100 - K)\,.\,b}{100} + o}\right]$$

Die Blutmenge in ccm ist $\frac{100}{100 - K}$. Plasmamenge.

Bei Verwendung des Kompensationscolorimeters nach Lampe (111) (s. S. 271) kann Standardplasma und Farbplasma unbedenklich mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden, da jetzt, wenn auch die Ablesung in den unteren Regionen des Keiles geschieht, ein völlig exakter Farbvergleich möglich ist und das Colorimeter auch bei geringen

Farbkonzentrationen sicher arbeitet. Durch die Verdünnung wird erzielt, daß bei Anstellung der Blutmengenbestimmung die benötigte Blutmenge nicht zu große Werte erreicht.

Verdünnt man z. B. 1 : 1, so wird ein Teil des Farbplasmas mit 1 Teil Kochsalzlösung versetzt, ebenso 1 Teil Oxalatplasma mit 1 Teil Farblösung (0,75 ccm Farbstammlösung + 200 ccm Kochsalzlösung) und 1 Teil Oxalatplasma mit 1 Teil einer physiologischer Kochsalzlösung (für Vorsatz = Trog und Keil). Bei diesem Verfahren erübrigt sich ein Abwägen des Farbstoffs. Die Berechnung geschieht wie bisher. Die Verdünnung bleibt, da beiderseits gleich, unberücksichtigt. p ist konstant = 200; a = 0,75.

Griesbach (70) injizierte 10 ccm 1%ige wäßrige Kongorotlösung und entnahm 4 Minuten später mit geringer Stauung 15 ccm Blut, da durch vorsichtiges Schlagen mit einem Glasstab defibriniert wurde. Das defibrinierte Blut wurde eine Stunde in kalibrierten Zentrifugengläsern zentrifugiert, der Hämatokritwert ermittelt und das Serum zur colorimetrischen Bestimmung im Autenriethschen Apparat benutzt.

Standardherstellung: 10 ccm werden mit der zur Injektion verwandten Spritze abgemessen und auf 1 Liter Wasser verdünnt. Die durch die leichte Gelbfärbung des Serums häufig eintretende Farbungleichheit der Farbserumprobe gegenüber dem wäßrigen Standard glaubte Griesbach durch Ablesung bei künstlicher Beleuchtung beseitigen zu können (vgl. Kapitel Colorimetrie S. 269). Aus der Ablesung ergibt sich die Serummenge, z. B.

Ablesung bei 82 = 2 cg Kongorot im Liter = 5000 ccm,
Ablesung bei 28 = 8 cg Kongorot im Liter = 1250 ccm.

Herzfeld (87), Stark und Sonnenfeld (214) sowie Mendershausen (138) benutzten im wesentlichen die Methode von Griesbach. Da aber beim Defibrinieren leicht Hämolyse eintritt, zentrifugierten diese Autoren einfach das Blut, um eine Zerstörung der Erythrocyten zu vermeiden. Hooper, Belt, Smith und Whipple (90) konnten jedoch feststellen, daß vom Koagulat unter Umständen Farbstoff absorbiert wird. Stark und Sonnenfeld sowie Mendershausen bestimmten das rote Blutkörperchenvolumen in der Raumeinheit für sich getrennt. Eine Blutprobe wurde mit etwa $^1/_{10}$ des Volumens der Blutmenge 5%iger Natriumcitratlösung versetzt und in kalabrierten Zentrifugenröhrchen geschleudert.

Kaboth (96) benutzte teilweise ebenfalls einen wäßrigen Kongorotstandard, der nach seinen Angaben nach einiger Zeit colorimetrischer Übung die gleichen Ergebnisse wie bei Verwendung eines Plasmastandards zeitigen soll. Die Gerinnung verhütete er durch Zusatz einer Spur Natriumoxalat.

W. Neubauer (154) injizierte 15 ccm einer wäßrigen, $^3/_4$%igen Kongorotlösung. 4 Minuten danach Blutentnahme in ein paraffiniertes Zentrifugenglas, um Gerinnung zu verhüten. Das Blutkörperchenvolumen wurde gesondert im defibrinierten (!) Blut bestimmt. Im übrigen Methodik wie bei Griesbach, jedoch wurde 15 ccm Kongorotlösung ad 1000 ccm Wasser zur Standardherstellung verwandt. Verfasser beobachtete einige Tage nach der Herstellung ein Nachdunkeln der Kongorotlösung!

Gottschalk und Nonnenbruch (67) führten die Farbstoffmethode beim Frosch durch. Sie injizierten intrakardial 0,5 ccm einer 1%igen Kongorotlösung, entnahmen auf gleiche Weise 4 Minuten später 0,5 ccm Blut, das in einem U-Röhrchen zentrifugiert wurde. Die Farbkonzentration wurde im Vergleich mit einer Reihe lumengleicher U-Röhrchen, die Kongorotlösung in verschiedener Konzentration enthielten, ermittelt.

4. Kritik der Farbstoffmethode.

Die Untersuchungen über die Unschädlichkeit und Unveränderlichkeit der zur Blutmengenbestimmung verwandten Farbstoffe sind, wie bereits gezeigt wurde, so befriedigend ausgefallen, daß ihrer Anwendung keinerlei Hindernisse im Wege stehen. Im Gegensatz zu krystalloiden Lösungen wie physiologischer Kochsalz-, Ringer-, Glucoselösung usw. verweilen derartige kolloidale Farbstoffe genügend lange in der Blutbahn, um eine Blutmengenbestimmung bequem ausführen zu können. Naturgemäß verlassen jedoch auch kolloidale Farbstoffe, wenn auch sehr langsam, die Blutbahn. Aus diesem Grunde empfiehlt

es sich, um möglichst genaue Werte zu erhalten, die Farbkonzentration im Plasma in zwei Blutproben zu bestimmen, die innerhalb kurzer Zeit nach der Farbinjektion (etwa 3 und 6 Minuten) entnommen werden. An Hand der beiden ermittelten Farbkonzentrationswerte ist es dann möglich, die Farbkonzentration fast genau zu ermitteln, die der Farbstoff, wenn er sich augenblicklich mit dem Blute gleichmäßig vermischte, zur Zeit der Injektion aufwiese. Unbedingt nötig ist dieses Verfahren bei der Blutmengenbestimmung an ödematösen Nierenkranken, bei denen eine Nephrose oder Amyloidose besteht, da unter diesen Verhältnissen der Farbstoff die Blutbahn bedeutend rascher verläßt als unter normalen Umständen. Ein weiterer Vorteil der Farbstoffmethode gegenüber allen anderen Injektionsmethoden ist der Umstand, daß nur ganz geringe Flüssigkeitsmengen (10—20 ccm) injiziert werden müssen. Dies ermöglicht innerhalb kürzester Zeit eine Wiederholung der Blutmengenbestimmung. Letztere ist in gleicher Weise nicht möglich bei Verwendung von anderen Injektionsflüssigkeiten wie Akaziengummi usw. Die Farbstoffmethode ist also eine einfache und sichere Methode. Zu ihrer Ausführung ist jedoch die Herstellung eines Plasmastandards unbedingtes Erfordernis. Ein Blick in die am Ende der Arbeit gegebenen Tabelle zeigt, daß die an einem größeren Material gewonnenen Mittelwerte für die Blut- bzw. Plasmamengen beim Menschen in einem größeren Ausmaß differieren, je nachdem Plasma- oder Wasserstandard verwandt wurde. Während Untersucher, die mit Plasmastandard arbeiteten [Keith, Geraghty und Rowntree (100), Bock (20), Seyderhelm und Lampe (195ff.) usw.] Durchschnittswerte von 82—85 ccm Blut pro kg erhielten, bewegen sich die Normalwerte der Autoren, die Wasserstandard benutzten [Griesbach (70), Herzfeld (87), Stark und Sonnenfeld (214), Mendershausen (138), Neubauer (154) usw.], zwischen 50 und 73 ccm Blut pro kg. Letztere Zahlen sind also einmal bedeutend niedriger, andererseits weisen sie eine viel größere Streuung auf. Nach unseren eigenen Erfahrungen ist dies darauf zurückzuführen, daß mittels Wasserstandards ein wirklich exakter Farbenvergleich nicht möglich ist. Anläßlich unserer Versuche (195), die von der Fragestellung ausgingen, ob Farbstoff von den roten Blutkörperchen adsorbiert wird, machten wir auch Parallelversuche mit Wasser- und Plasmastandard. Während die mittels Plasmastandards für das relative Zellvolumen ermittelten Werte mit den durch Hämatokrit gewonnenen Resultaten gut übereinstimmten, fanden sich bei Verwendung von Wasserstandard Abweichungen bis 20%. Durch das gelbgefärbte Plasma wird der Farbton der Kongorotplasmalösung dunkler als das der wäßrigen Kongorotlösung des Standards. Wohl aus diesem Grunde wird in der nach der Injektion entnommenen Blutprobe eine zu große Farbkonzentration und damit eine zu kleine Plasma- bzw. Blutmenge ermittelt. Daß bei den Untersuchungen mit Plasmastandard Vitalrot, Brillantvitalrot, Trypanrot und Trypanblau verwandt wurde, bei denen mit Wasserstandard jedoch Kongorot, spielt hierbei keine Rolle. Denn die erstgenannten Farbstoffe sind dem Kongorot in Beziehung auf ihre Verweildauer im Blut zum mindesten ebenbürtig. Brown und Giffin (29) unternahmen Kontrollversuche mit Vitalrot und Kongorot am gleichen Individuum. Beide Male wurde ein Plasmastandard verwandt. Wie aus den angeführten Zahlen hervorgeht, war die Übereinstimmung der mit verschiedenen Farbstoffen ermittelten Werten eine gute.

			ccm Plasma pro kg	ccm Blut pro kg
Hund	3. 2.	Kongorot	50,3	88,0
	11. 2.	Vitalrot	51,4	87,0
	14. 2.	Kongorot	55,7	96,0
Mensch	26. 5.	Kongorot	45,0	78,0
	29. 5.	Vitalrot	46,0	77,0

Es erhebt sich nun die Frage: Gibt die Farbstoffmethode überhaupt absolut richtige Werte der gesamten Blutmenge? Diese Frage ist mit Nein zu beantworten. Weder die Farbstoffmethode, noch irgendeine andere der gebräuchlichen Methoden, wie die Kohlenoxyd- oder Auswaschmethode, gibt absolut richtige Blutmengenwerte.

Seit langem bestehen zwischen den einzelnen Untersuchern Meinungsverschiedenheiten darüber, ob die Verteilung der Blutzellen im Plasma in allen Gefäßabschnitten die gleiche ist. Während Autoren wie Becher (10), Bürker (32), Bogendörfer und Nonnenbruch (22), Naegeli (150) diese Ansicht vertreten, kommen Bing (16), Bauer und Aschner (9), Cohnstein und Zuntz (37), Heß (88), Hopmann und Schüler (91), Jolly und Stini (94) u. a. zu dem entgegengesetzten Schluß.

Smith, Arnold und Whipple (207) bestimmten 1921 an 14 Hunden innerhalb kurzer Zeit die Blutmenge 1. mittels der Kohlenoxydmethode nach van Slyke und Salvesen, 2. der Farbstoffmethode und 3. der etwas modifizierten Welckerschen Auswaschmethode. Bei allen drei Methoden wurde Plasma- und Blutkörperchenmenge für sich getrennt ermittelt bzw. errechnet. Die Gegenüberstellung der ermittelten Werte zeigt:

	Welckersche Methode		Farbstoffmethode		Kohlenoxydmethode	
		Durchschn.		Durchschn.		Durchschn.
ccm Plasma pro kg . .	29,3—52,7	40,0	37,0—67,4	50,8	30,7—62,9	42,1
ccm rote Blutkörperchen pro kg	32,2—49,8	41,8	36,4—65,9	52,8	28,4—56,5	48,9
ccm Gesamtblut pro kg .	70,3—97,1	82,7	88,9—125,3	103,9	61,5—116,8	86,9

Mit der Welckerschen und der Kohlenoxydmethode werden also für die Plasmamenge kleinere Werte ermittelt als mit der Farbstoffmethode. Andererseits gibt die Farbstoffmethode größere Werte für die rote Blutkörperchenmenge als die beiden anderen Methoden.

Die Erklärung dieser Differenz liegt auf der Hand. Sowohl die Welckersche als auch die Kohlenoxydmethode basiert auf der Bestimmung eines Stoffes (Hämoglobin bzw. Kohlenoxyd), der an die roten Blutkörperchen gebunden ist. Mittels dieser Methode wird also exakt nur die rote Blutkörperchenmasse ermittelt. Die Farbstoffmethode dagegen, bei der die Verdünnung eines Stoffes im Plasma benutzt wird, bestimmt genau nur die Plasmamenge. Wenn also diese Methoden bei der Berechnung der Gesamtblutmenge Differenzen aufweisen, so kann dies nur dadurch bedingt sein, daß in den einzelnen Gefäßprovinzen die Verteilung von roten Blutkörperchen im Plasma nicht immer die gleiche ist. Smith, Arnold und Whipple führen diese ungleiche Verteilung hauptsächlich darauf zurück, daß in den Arteriolen durch den axialen Zellstrom eine Randzone geschaffen wird, in der sich Plasma in vermehrter Menge ansammelt. Auf Grund der Beobachtung, daß etwa 1,3%

des zirkulierenden Hundeblutes auf die weißen Blutkörperchen entfällt, und gestützt auf die Untersuchungen von Brodin, Richet und Saint Girons, die ergaben, daß sich nur 50% der Leukocyten in aktiver Zirkulation befinden, schätzen sie die Menge der weißen Blutkörperchen, die auf 1 kg Körpergewicht entfällt, auf ungefähr 2 ccm. Die Plasmamenge pro kg beträgt, da nach der Injektion schon etwas Farbstoff aus der Blutbahn entschwindet und daher die gefundenen Plasmamengenwerte etwas zu groß sind, nach ihnen 48 ccm, die rote Blutkörperchenmenge pro kg etwa 42 ccm, die Gesamtblutmenge beim Hund beträgt mithin etwa 92 ccm Blut pro kg.

Diese Untersuchungen bestätigen also vollauf die schon 1920 von Lamson und Nagayama (113) ausgesprochene Behauptung, daß verschiedene Methoden notwendigerweise verschiedene Endresultate ergeben müssen. In einer späteren Arbeit wandten sich Lamson und Rosenthal (114) gegen die Farbstoffmethode als solche, da ihre Untersuchungen ergaben, daß eine nach Injektion von größeren Mengen Flüssigkeiten wiederholte Blutmengenbestimmung Plasmawerte ermitteln ließ, die kleiner oder nur wenig größer waren als die Ausgangswerte. Diese Angabe steht in der Literatur fast vereinzelt da. Leider geben Lamson und Rosenthal keine genaue Beschreibung der angewandten Methode, sondern berichten lediglich, nach dem Verfahren von Keith, Geraghty und Rowntree gearbeitet zu haben. Nur Dale und Laidlaw (39) fanden noch nach Injektion von Histamin bei wiederholter Plasmamengenbestimmung eine Plasmamenge, die kleiner war als zu erwarten. Der Grund hierfür ist jedoch offensichtlich. Er liegt in einer falschen Berechnung. Bei einer wiederholten Blutmengenbestimmung ist zu bedenken, daß bei der zweiten Bestimmung das zur Standardherstellung benötigte Plasma noch von der ersten Bestimmung her gefärbt ist. Weist beispielsweise das kurz vor der zweiten Farbinjektion zur Standardherstellung gewonnene Plasma gegen den ersten Standard noch eine Farbkonzentration von 50% auf, und beträgt die Farbkonzentration der nach der zweiten Farbinjektion gewonnenen Plasmaprobe gegenüber dem zweiten Standard 80%, so kann nicht letzterer Wert ohne weiteres für die Plasmamengenberechnung benutzt werden. Dieser Fehler unterlief in analoger Weise Dale und Laidlaw bei der Colorimetrie im Duboscqschen Apparat. Die tatsächliche Farbkonzentration x geht vielmehr aus folgender Gleichung hervor: $\frac{x + 50}{100 + 50} = \frac{80}{100}$ (wobei 100 den Farbgehalt des zweiten Standards bedeutet). x ist demnach im Beispiel nicht 80%, sondern 70%, d. h. tatsächlich hat der Farbstoff eine größere Verdünnung erfahren wie angenommen. Die Plasmamenge ist mithin größer als irrtümlich berechnet [vgl. die Formel von Smith (205)]. Im Gegensatz zu Lamson und Rosenthal fanden Carrier, Lee und Whipple (35) nach Infusion von Gummiakazienlösung mittels der wiederholten Plasmamengenbestimmung ziemlich genau den zu erwartenden Wert[1]).

Gibt die Farbstoffmethode nun absolut richtige Plasmamengenwerte? Auch diese Frage ist zu verneinen. Sämtliche gebräuchlichen Blutmengenmethoden

[1]) Anm. bei der Korrektur: Bei noch in Gang befindlichen Untersuchungen finden auch Lampe und Behrens die Plasmamenge beim Hund nach einem Aderlaß von 10% der Blutmenge und Ersatz dieser Menge durch 20% Gummilösung in Übereinstimmung mit dem zu erwartenden Wert.

überhaupt bestimmen nur den gerade zirkulierenden Teil des Plasma- bzw. Zellmassenanteils des Blutes. Sind irgendwelche Gefäßgebiete von der Zirkulation ausgeschlossen, so wird das in ihm befindliche Blut nicht mitbestimmt, da der aufgenommene zur Bestimmung dienende Stoff nicht in diese Gefäßgebiete gelangt. Es ist vor allem das Verdienst Lamsons, auf diese Tatsache aufmerksam gemacht und sie experimentell bestätigt zu haben. Lamson und Mitarbeiter (115, 116, 117) fanden z. B. bei einem Hund mittels der Farbmethode eine Plasmamenge von 623 ccm bei 8 Millionen roten Blutkörperchen im cmm. Nach größeren Adrenalingaben sank die Plasmamenge auf 540 ccm, die Zahl der roten Blutkörperchen im cmm stieg dagegen auf 10,2 Millionen. Lamson schließt daraus, daß nach Injektion von Adrenalin beim Hund Plasma durch die Leber abgepreßt wird und in die Leberlymphe übergeht und deswegen eine Zunahme der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit eintritt. Bainbridge und Trevan (5) fanden nach Adrenalin eine Zunahme des Lebervolumens und Yanagawa (151) konnte eine Zunahme des Leberlymphstroms nach Adrenalingaben beobachten. Wurde jedoch die Leberarterie abgeklemmt, so betrug beispielsweise die Plasmamenge 431 ccm bei 7,36 Millionen roten Blutkörperchen im cmm. Nach Adrenalininjektion sank die Plasmamenge auf 247 ccm, die roten Blutkörperchen im cmm betrugen 7,14 Millionen. In einem dritten Experiment fanden sich

pro cmm 7,96	Millionen	rote	Blutkörperchen,	
7,97	,,	,,	,,	nach Abklemmung der Leberarterie,
7,82	,,	,,	,,	nach Entfernung der Art.-Ligatur,
7,7	,,	,,	,,	nach erneutem Verschluß der Leberarterie und Adrenalingabe,
9,0	,,	,,	,,	wenn nun die Art.-Ligatur wieder beseitigt wurde.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß nach einer Ligatur der Leberarterie und Injektion von Adrenalin wohl die Plasmamenge abnimmt, daß dagegen hierbei keine Änderung der Erythrocytenwerte im peripheren Blute eintritt. Der dritte Versuch zeigt jedoch nach Entfernung der Arterienligatur ein plötzliches Anwachsen der roten Blutkörperchenzahl. Lamson nimmt an, daß bei einer Ligatur der Leberarterie und Adrenalingaben die roten Blutkörperchen in der Leber gespeichert und nach Aufhebung der Sperre in die allgemeine Zirkulation ausgewaschen werden.

Eine völlige Ausschaltung der Leber durch Ligatur der Leberarterie sowie der Vena porta und Vena cava und gleichzeitiger Anlegung einer Eckschen Fistel ergab keinerlei Änderung der Konzentration der roten Blutkörperchen. Trotzdem trat ein bemerkenswerter Abfall in der Gesamtplasmamenge ein. Lamson glaubt, daß dies auf eine Einwirkung der Vasomotoren zurückzuführen ist.

Auch Gasser, Erlanger und Meek (65) fanden nach Adrenalingaben, Abklemmung der Vena cava oder Aorta oder bei Manipulationen an den Eingeweiden eine auffallende Verringerung der Blutmenge (z. B. von 9,8 auf 6,56 $^0/_0$). Sie bedienten sich der Blutmengenbestimmung mittels Akaziengummi.

Nach Lamsons Versuchen kann also die Farbstoffmethode nur das zirkulierende Plasma ermitteln. Ein sicheres Urteil, ob eine Verringerung der Plasmamenge durch tatsächlichen Flüssigkeitsverlust oder nur durch Chokwirkung, also durch Zirkulationsstörungen erfolgt ist, kann auf

diese Methode und ceteris paribus, also natürlich auch auf alle anderen Methoden, nicht gegründet werden. Es ist jedoch zu bemerken, daß in vielen Fällen die Blutmengenbestimmung hierdurch in ihrer praktischen Bedeutung keine Einbuße erleidet, da unter normalen Verhältnissen die Menge des nicht zirkulierenden Blutes prozentual die gleiche sein wird. Andererseits gibt allein die Kenntnis der zirkulierenden Plasmamenge auch bei Fällen, die mit Zirkulationsstörungen einhergehen, unter Umständen wünschenswerte Aufschlüsse. Zudem stellen die Versuchsbedingungen Lamsons Extreme dar, die im normalen Geschehen kaum, im pathologischen Geschehen selten vorhanden sein werden.

Eine Fehlerquelle entsteht noch bei der Blutmengenbestimmung, wenn zur Gerinnungsverhütung Lösungen benutzt werden, die nicht blutisotonisch sind oder sonstwie kolloidchemisch auf das Substrat einwirken. Ein Blick auf die Tabelle (S. 303), die die beim Menschen gewonnenen Durchschnittszahlen angibt, zeigt beispielsweise bei Bock (20) einen Plasmawert von 51 ccm, einen Blutwert von 82 ccm pro kg, während Seyderhelm und Lampe (196) 45 ccm Plasma bzw. 82 ccm Blut ermittelten. Dies ist wohl auf die Verschiedenheit der angewandten gerinnungshemmenden Mittel zurückzuführen. Einerseits wurde gepulvertes Natriumoxalat, andererseits 2%ige Ammoniumoxalatlösung benutzt. Die Plasmamengenwerte Bocks sind wahrscheinlich etwas zu hoch, die unserigen vielleicht etwas zu niedrig. Ein von uns angestellter Versuch (201) möge dies näher erläutern: Von einem Hypertoniker gewonnenes Blut wurde in drei Portionen geteilt:

1. 10 ccm Blut + 20 mg gepulvertes Natriumoxalat ergaben mittels Hämatokrit ein Zellvolumen von 46,4.
2. 10 ccm Blut + 40 mg gepulvertes Natriumoxalat ergaben mittels Hämatokrit ein Zellvolumen von 45,2.
3. 10 ccm Blut + 1,02 ccm Ammoniumoxalatlösung ergaben mittels Hämatokrit ein Zellvolumen von 53,2.

Die Gefrierpunktserniedrigung		des reinen Serums betrug	– 0,596
,,	,,	von 5 ccm Serum + 20 mg Natriumoxalat betrug	– 0,764
,,	,,	von 5 ccm Serum + 40 mg Natriumoxalat betrug	– 0,899
,,	,,	von 5 ccm Serum + 1 ccm Ammoniumoxalat betrug	– 0,684
,,	,,	der Ammoniumoxalatlösung betrug	– 1,144

Daraus geht hervor, daß das Plasma des Blutes nach Zusatz von Natriumoxalat eine immerhin nicht unbedeutende Hypertonie und damit das Blut ein zu kleines Zellvolumen und zu großes Plasmavolumen aufweist. Das Ammoniumoxalatplasma ist auch noch hypertonisch; trotzdem beträgt das Zellvolumen 53,2%. Dieser Widerspruch ist vielleicht auf eine spezifische Wirkung des NH_4-Ions zurückzuführen, das die roten Blutkörperchen zur Quellung bringt. Die hypertonische Wirkung der Ammoniumoxalatwirkung wird also durch die quellende Wirkung des NH_4-Ions kompensiert, vielleicht auch etwas überkompensiert. Die Annahme, daß diese Überkompensation nicht sehr groß sein kann, ist vielleicht deswegen gestattet, weil vergleichende Untersuchungen mit Ammoniumoxalat und Hirudinblut übereinstimmende Werte ergaben (s. S. 276). Wir sind uns allerdings bewußt, daß dies wiederum die

Annahme einer völligen Neutralität des Hirudins gegenüber den roten Blutkörperchen voraussetzt.

Bei Berechnung der „Gesamtblutmenge" unter Zugrundelegung des Hämatokritwertes fällt der etwa entstehende Fehler weg, da ja einem Zuviel an Plasma ein Zuwenig an Zellen gegenübersteht!

Zusammenfassend ist zu sagen: Die Farbstoffmethode ist die zuverlässigste und geeignetste aller bisher bekannter Infusionsmethoden. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, die zirkulierende Gesamtplasmamenge genau zu ermitteln. Die zirkulierende Gesamtblutmenge kann durch sie nicht absolut genau bestimmt werden, da das Verhältnis von Plasma und Zelle in der Raumeinheit ein verschiedenes ist. In vielen, auch pathologischen Fällen wird man jedoch auch bei Verwendung des Hämatokritwertes vergleichbare und brauchbare Gesamtblutmengenwerte erhalten, um so mehr, wenn die gefundenen Werte erheblich vom Normalen abweichen. Es ist darauf zu achten, daß zur Gerinnungsverhütung eine Substanz benutzt wird, die das Blutkörperchenvolumen in der Raumeinheit möglichst nicht verändert. Ein besonderer Vorteil der Farbstoffmethode ist ihre wiederholte Anwendbarkeit in kürzesten Zeitabständen. Dies ermöglicht eine genaue Kontrolle des Flüssigkeitswechsels des zirkulierenden Blutes im Tierexperiment. Wenn es darauf ankommt, die zirkulierende Gesamtblutmenge möglichst exakt zu messen, empfiehlt sich die kombinierte Anwendung von Farbstoff- und Kohlenoxydmethode, da letztere es möglich macht, die Gesamtmasse der roten Blutkörperchen zu bestimmen, während erstere die Gesamtplasmamenge ermittelt.

IV. Die experimentelle und klinische Anwendung der Farbstoffmethode.

1. Experimentelle Untersuchungen an Versuchstieren.

Utheim (220) fand bei 23 Kaninchen mittels Vitalrot eine Blutmenge von 40—55 ccm pro kg. Höhere Werte fanden Feringa und van Creveld (58, 59). Bei 8 Kaninchen bestimmten sie den durchschnittlichen Blutmengenwert zu 66,4 ccm pro kg mit Trypanrot, zu 65,3 ccm pro kg mit Diaminreinblau. Wurde den Kaninchen durch eine Sonde 50 ccm Wasser verabfolgt, so konnte nach einer Stunde eine deutliche Zunahme der Blutmenge festgestellt werden. So stieg beispielsweise in einem Fall die Blutmenge von 68 auf 78,4 ccm, in einem anderen von 72 auf 92,2 ccm Blut pro kg. Okuneff (159) ermittelte die Blutmenge des Kaninchens (Trypanblau) zu etwa 6% des Körpergewichts.

Die Bestimmung der Blutmenge des Hundes wurde vor allem von Whipple und seinen Mitarbeitern durchgeführt. Die Durchschnittswerte für Plasma- und Blutmenge pro kg waren 48,6 bzw. 101 ccm bei 22 Hunden mit Vitalrot; 50,3 bzw. 104 ccm bei 14 weiteren Hunden und 51,8 ccm bzw. 105 ccm bei 4 Hunden mittels Hämoglobin.

Weitere Normalwerte finden sich in den Arbeiten, die im folgenden Erwähnung finden.

Auf Grund der oben angeführten Erwägungen glauben die genannten Autoren (207), daß das Blut des Hundes pro kg sich zusammensetzt aus 48 ccm Plasma, 42 ccm roten Blutkörperchen und 2 ccm weißen Blutkörperchen. Harris (82) fand etwas kleinere Werte, nämlich bei 4 Hunden mit Vitalrot eine durchschnittliche Blutmenge von 84 ccm, bei 6 weiteren Hunden mit Kongorot eine durchschnittliche Blutmenge von 72 ccm pro kg. Franke und Benedikt (61) ermittelten mit ihrer Hämoglobinmethode bei 15 Hunden die mittlere Blutmenge mit etwa 90 ccm pro kg.

Studien über die Blut- und insbesondere Plasmamenge des Hundes unter experimentell veränderten Bedingungen liegen ebenfalls bereits in einer größeren Anzahl vor. Die Arbeiten Lamsons und seiner Mitarbeiter wurden bereits erwähnt. Whipple, Hooper und Robscheit (235—239) widmeten ihre Aufmerksamkeit der Blutregeneration im Verlauf einer künstlich durch Aderlaß herbeigeführten Anämie. Als Index der Blutregeneration bedienten sie sich des von ihnen sog. Pigmentvolumens, das sich aus dem Produkt der Blutmenge und der Hämoglobinkonzentration ergibt. Die Anämie wurde durch einen Aderlaß hervorgerufen. In der Regel wurde ein Viertel der ermittelten Gesamtblutmenge entfernt. Bei einer Ernährung mit Abfällen der Hospitalkost (235) erfolgte eine vollständige Regeneration des Blutes in 4—7 Wochen. Machten die Hunde eine Periode des Fastens (236) durch, so war trotzdem eine beträchtliche Zunahme des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen festzustellen. Größere Zuckergaben hatten keinen nennenswerten Einfluß auf die Blutbildung, wohl aber, wenn sie gleichzeitig mit Histidin verabfolgt wurden. Die Verfasser führen dies auf eine Einsparung von Aminokörpern zurück. In einer dritten Arbeit (237) konnten die Verfasser feststellen, daß auch durch Verabfolgung einer Nahrung, die aus Brot, Milch, Reis, Kartoffeln, Casein und Gliadin bestand, die Blutbildung begünstigt wird. Splenektomie hatte kein eindeutiges Ergebnis. Einen sehr günstigen Einfluß auf die Blutbildung hatte die Darreichung von gekochtem mageren Rinderfleisch oder Rinderherz (238). Eine Anämie, die durch einen Aderlaß von $^1/_4$ der Gsamtblutmenge erzielt war, ist nach reichlicher Fleischnahrung innerhalb 3—4 Wochen repariert. Auch gekochte Leber erwies sich als sehr geeignet. Die Blutneubildung war hierbei in 2—4 Wochen beendet. Käufliche Fleischextrakte zeigten keinerlei begünstigende Wirkung; ebenfalls kaum wäßrige Leberextrakte. Weitere interessante Beobachtungen (239) erstreckten sich auf therapeutische Gaben von Blaudschen Pillen und Hämoglobin. Per os gegebene frische, weiche und vorher zerdrückte Blaudsche Pillen hatten keinerlei Einfluß auf die Blutneubildung! Gaben von Hämoglobin per os, intraperitoneal und intravenös waren dagegen sehr nützlich. Zur Verwendung gelangte ein Brei von frischen roten Blutkörperchen oder frisch gewonnene reine Hämoglobinlösung ohne Zellstroma. Getrocknetes und gepulvertes Hämoglobin zeigte wiederum keinerlei Wirkung.

Carrier, Lee und Whipple (35) studierten das Verhalten des Plasmas und der roten Blutkörperchen nach einem Aderlaß. Sie benutzten die kombinierte Farbstoff-Kohlenoxydmethode. Die Hunde wurden ernährt mittels Abfällen, die auch Fleisch, Knochen, Kartoffeln, Brot und Milch enthielten. Die Aderlässe betrugen wiederum 25% der Gesamtblutmenge. Ihrer Ansicht nach wird 8—10% des inhalierten Kohlenoxyds von Zellen gebunden, die

sich nicht in Zirkulation befinden. Ihre Untersuchungen 18—24 Stunden nach dem Aderlaß ergaben, daß die gesamte rote Blutkörperchenmenge dem zu erwartenden Wert entsprach. Die Plasmamenge zeigte dagegen eine beträchtliche Vermehrung. Nach ihren Ermittlungen nimmt die Blutbahn so viel Flüssigkeit nach einem Aderlaß in sich auf, daß das entzogene Volumen (Plasma + Zellen) fast völlig wieder ersetzt wird. In dem Maße, in dem die Regeneration der roten Blutkörperchen erfolgt, nimmt die Plasmamenge wieder ab, z. B.:

Hund (17,5 kg)	Plasmamenge (Farbmethode)	Rote Blutkörperchenmenge (Kohlenoxydmethode)	Blutmenge in ccm (kombiniert)
1. Tag	783	659	1442
2. Tag, Aderlaß	150	165	315
Erwartet	633	494	1127
Gefunden	586	543	1129
3. Tag, Aderlaß	163	116	279
Erwartet	423	427	850
Gefunden	764	392	1156
4. Tag	830	361	1191
6. Tag	944	356	1300
7. Tag	921	390	1311
Nach 29 Tagen	803	505	1308

Diese Beobachtungen stimmen gut mit den Ergebnissen Bocks (20) überein. Auch dieser Autor konnte nach einem Aderlaß keinen überkompensierenden Flüssigkeitseintritt in die Blutbahn nachweisen. Auch wir konnten derartiges nicht feststellen. Reiß (182) und Veil (222) kamen früher, und zwar lediglich auf Grund der nach einem Aderlaß eintretenden Senkung der Refraktometerwerte zu dem Schluß, daß unter Umständen ein überkompensierender Flüssigkeitseintritt ins Blut stattfindet. Wenn man jedoch das von Veil (222) (l. c. S. 148/49) angeführte Beispiel nachrechnet, gelangt man zu dem Schluß, daß nach diesem Aderlaß von 300 ccm in Wirklichkeit nicht 750 ccm, sondern etwa 370 ccm Flüssigkeit ins Blut eingeströmt sind. (Die Daten sind: Blut 5 l, Refraktometerwert vorher 7,4, nachher 6,4; das Verhältnis von Zellen zu Plasma wurde von uns 1 : 1 angenommen.) Die Tatsache, daß die Refraktometrie uns nur den Eiweißgehalt des Plasmas, aber nicht den des Blutes anzeigt, wurde von Veil (222) und auch Reiß (182) in ihren angeführten Beispielen scheinbar nicht berücksichtigt.

Eine weitere Arbeit von Lee, Carrier und Whipple (118) galt der Erforschung etwaiger Verschiebungen der Blutmenge nach Flüssigkeitsaufnahme und Muskelarbeit. Auch in diesen Untersuchungen wurde wiederum die kombinierte Farbstoff-Kohlenoxydmethode angewandt. Die Plasmamenge zeigte nach Einführung von $2^1/_2$—5 Liter (!) Wasser — im Laufe eines Vormittags durch Sonde verabfolgt — einen Anstieg der Plasmamenge um durchschnittlich 16 %. Wurde dem Wasser eine größere Menge Zucker zugesetzt, so blieb eine Beeinflussung der Plasmamenge aus. Zur Erforschung der Blutmenge nach muskulärer Arbeit wählten die Autoren eine Versuchsanordnung, die die Hunde innerhalb kurzer Zeit anstrengte. Für gewöhnlich liefen die Tiere etwa 20 Minuten hinter einem Automobil her, sie schnappten dann nach Luft und neigten dazu, sich hinzulegen, waren jedoch „nicht völlig ausgepumpt". Ein deutlicher Unterschied in der Reaktion zwischen mageren und fetten Hunden war nicht feststellbar, obwohl schon normalerweise lebhafte hagere Hunde eine größere Plasmamenge aufweisen. Durchschnittlich übte die Arbeit keinen

nachhaltigen Einfluß auf die Plasmamenge aus. Diese war im Durchschnitt etwa um 3% vermindert, doch schwankten die einzelnen Werte stark nach beiden Richtungen.

Broun (244) fand in seinen Untersuchungen über den Blutzerfall nach Arbeit bei Hunden, die in der Tretmühle längere Zeit arbeiteten, in der Regel ein unter Umständen beträchtliches Anwachsen der Plasmamenge. Broun bediente sich der kombinierten Farbstoff-CO-Methode. Die sehr zahlreichen, interessanten Einzelresultate sind im Original nachzulesen.

Krumbhaar und Chanutin (109) waren bestrebt, bei Hunden eine künstliche Plethora zu erzielen. Den Tieren wurde längere Zeit täglich 25—200 ccm Spenderblut infundiert. Es erfolgte ein Ansteigen der roten Blutkörperchenmasse bei einer relativen Konstanz des Plasmas. Nach einiger Zeit wurde auffälligerweise die künstlich erzeugte Polycythämie von einer Anämie mit relativer Plethora abgelöst, z. B.:

Hund 1.

Hämoglobin	Rote Blutkörperchen in Millionen	Gesamtplasma	Gesamte rote Blutkörperchen	Gesamtblutmenge
87	—	545	435	980
135 [1])	—	515	1095!	1610
26 [2])	1,39	475	37!	512
87 [3])	—	510	300	810

Es wurden im ganzen 5965 ccm Blut in 60 Injektionen infundiert.

2. Klinische Untersuchungen mit der Farbstoffmethode.

Die Zahl der am Menschen vorgenommenen Blutmengenbestimmungen beläuft sich schon heute auf mehrere Hundert. Zum Teil handelt es sich um Untersuchungen an gesunden Erwachsenen, Säuglingen, Schwangeren, dann aber auch um Bestimmungen an Kranken. Naturgemäß richtete sich vor allem das Interesse auf Blut- und Nierenerkrankungen, da hier vornehmlich Änderungen der Plasma- bzw. Blutmengen zu erwarten waren. Die Ergebnisse der Untersuchungen an gesunden Menschen sind in der Tabelle (S. 302) übersichtlich zusammengestellt. Die zirkulierende Plasmamenge des Erwachsenen beträgt danach 44—51 ccm pro kg; die Blutmenge etwa 82—85 ccm (Plasmastandard). Es ist jedoch hierbei zu beachten, daß die rote Blutkörperchenmenge auf Grund des Hämatokritwertes berechnet ist, und daß dieses Vorgehen aus schon besprochenen Gründen nicht ganz exakt ist, sondern nur Näherungswerte ergeben kann. Die gleichzeitige Verwendung von Farbstoff- und Kohlenoxydmethode wird die Blutmengenwerte pro kg wahrscheinlich um einige ccm kleiner erscheinen lassen. Auf die abweichenden Resultate, die die Autoren erhielten, die Wasserstandard benutzten, wurde schon an anderer Stelle aufmerksam gemacht. Immerhin werden Untersuchungen, die mit gleicher Methodik an Gesunden und Kranken ausgeführt werden, wenn auch nicht exakte Werte, so doch die Richtung (Vermehrung resp. Verminderung) der Blutmengenveränderung zeigen können.

Von Lucas und Dearing (128) sowie von Bakwin und Rivkin (6) liegen interessante Beobachtungen über die Blutmenge des Säuglings vor (betr. der Einzelheiten der Technik siehe S. 280). Aus ihnen geht hervor, daß Plasma-

[1]) Am 14. Tag Splenektomie. — [2]) Ab 68. Tag keine Blutinjektion mehr. — [3]) Nach 171 Tagen.

und Blutmenge, auf das Körpergewicht bezogen, bei Säuglingen bedeutend größer als beim erwachsenen Menschen ist. Kurz nach der Geburt ist das Verhältnis von Zellen zu Plasma ausgesprochen zugunsten der Zellen verschoben. Bald ändert sich dies jedoch, und nach etwa 8 Wochen ist die absolute Zellmenge sogar geringer als bei der Geburt. Ein ganz anderes Resultat erhält man, wenn man die Blutmenge nicht auf das Körpergewicht, sondern auf die Körperoberfläche bezieht. Bakwin und Rivkin setzten gemäß der von Dubois und Dubois (53) ermittelten Formel die Blutmenge zur Oberfläche in Beziehung und erhielten so beim Säugling auf 1 qm den Wert von 1,7 Liter Blut, während Keith (101) beim Erwachsenen feststellen konnte, daß hier auf 1 qm 3,12 Liter Blut entfällt.

Viel umstritten war die Frage nach der Blutmenge in der Schwangerschaft [vgl. Mahnert (132)]. Während wohl die meisten Autoren mit verschiedenen Methoden eine Vermehrung der Blutmenge feststellen konnten, wurde dies von anderer Seite bestritten. Keith, Geraghty und Rowntree in Gemeinschaft mit Miller (100, 140) konnten in 12 Fällen eine Zunahme der Blutmenge von 8,8 auf 9,56 Gewichtsprozent während der Gravidität feststellen, die hauptsächlich durch eine Zunahme des Plasmas bedingt war. 1–2 Wochen nach der Entbindung war die Blutmenge zur Norm zurückgekehrt. Kaboth (96) stellte in 20 Fällen eine Vermehrung von 62,1 auf 68,6 ccm Blut pro kg, W. Neubauer (154) in 8 Fällen von 67,6 auf 73,9 ccm fest. Nach Neubauer fällt nach der Geburt die Blutmenge auf durchschnittlich 61,7 ccm. Koch und Jakobovits (103) konnten in 24 Fällen während der Gravidität keine Blutmengenvermehrung feststellen, die entsprechenden Werte waren 57,3 und 55,9 ccm Blut pro kg. Intra partum fiel die Blutmenge auf 45,3 ccm. Unserer Ansicht nach sind eben bei Verwendung von Wasserstandard geringe Blutmengenverschiebungen nicht zu ermitteln.

Unter den Blutkrankheiten war es besonders die Polycythämie, die Beachtung fand. Beobachtungen bei Polycythämie Vaquez liegen vor von Bock (20), Seyderhelm und Lampe (200) sowie Brown und Giffin (29). Der Übersicht halber sind die Resultate in Tabellenform zusammengestellt. Sämtliche genannten Autoren benutzten Plasmastandard:

Autor		Gewicht	ccm Plasma pro kg	ccm Blut pro kg	Rote Blutkörperchen pro cmm in Mill.	Relatives Zellvolumen in %	Durchschn. Inhalt eines Erythrocyten in μ^3
		normal	44,0	83	—	etwa 45	90
Bock	1.	60,5	47,0	123	8,8	„ 61	70
Bock	2.	54,0	48,0	134	10,3	„ 64	62
Bock	3.	49,0	61,0	128	8,3	„ 52	63
Seyderhelm u. Lampe	4.	72,0	41,4	160	6,06	74	122
Seyderhelm u. Lampe	5.	82,5	29,0	95	6,34	70	110
Seyderhelm u. Lampe	6.	70,0	47,9	149	7,9	68	86
Brown und Giffin	7.	72,0	64,0	150	5,77	57	99
Brown und Giffin	8.	63,0	67,0	224?	6,55	70	107
Brown und Giffin	9.	62,0	46,0	140	7,14	66	92
Brown und Giffin	10.	62,0	64,0	182	8,93	65	73
Brown und Giffin	11.	59,0	77,0	161	5,82	52	90
Brown und Giffin	12.	69,0	65,0	163	6,88	60	87
Brown und Giffin		kombiniert mit kong. Vitium					
Brown und Giffin	13.	60,0	63,0	130	5,75	52	90

Ein Blick auf diese Tabelle zeigt, daß in allen Fällen eine bedeutende, oft geradezu groteske Vermehrung der Gesamtblutmenge eingetreten ist. In der Mehrzahl der Fälle ist die Gesamtvermehrung hauptsächlich auf die außerordentliche Zunahme der Zellelemente zurückzuführen. Nur in 3 Fällen (3, 11 und 13) hat auch die Plasmamenge eine Zunahme erfahren, die der der Zellen prozentual nicht nachsteht. In einem Fall ist die Plasmamenge abnorm vermindert (5), in 5 Fällen normal, in 4 weiteren Fällen ebenfalls vermehrt, jedoch lange nicht in dem Grade wie die roten Blutkörperchen. In einer Abhandlung über die Plethorafrage schrieben wir (200), daß theoretisch 3 Hauptmöglichkeiten für eine echte Plethora, d. h. Vermehrung der gesamten Blutmenge in Frage kommen: 1. jene Form, die durch eine hochgradige Vermehrung des Gesamtzellvolumens bedingt ist; 2. eine Form, die zur Plethora infolge einer einseitigen Plasmavermehrung führt, und 3. endlich die Polyämie, ein Typ der Blutmengenvermehrung, der durch gleichzeitige und annähernd gleichmäßige Zunahme von Plasma und Zellelementen bedingt ist. Von den oben angeführten 13 Beispielen zeigen 10 Fälle eine Zunahme des Gesamtblutes hauptsächlich infolge Zunahme der Zellelemente. Auf die Fälle 3, 11 und 13 soll später eingegangen werden. Wir selbst konnten bei unseren Fällen eine gleichzeitige, wenn auch gegenüber den Zellen stark zurückbleibende Vermehrung der Plasmamengen nicht feststellen, doch lehren die angeführten Beispiele, daß es Fälle von Polycythämie Vaquez gibt, die auch mit einer gewissen gleichzeitigen Plasmavermehrung einhergehen. Zusammenfassend ist festzustellen: die Vermehrung der Blutmenge bei der echten Polycythämie Vaquez ist in erster Linie auf eine abnorme Vermehrung der Zellelemente zurückzuführen, daneben ist die Plasmamenge normal, leicht vermehrt oder auch vermindert. Letzteres ist vielleicht im Anfangsstadium der Krankheit der Fall, bei dem der Organismus der Gesamtblutvermehrung noch durch Einsparung von Plasma entgegenarbeitet, während dies in fortgeschritteneren Fällen nicht mehr möglich ist.

Interessante Aufschlüsse brachte uns das Studium eines Falles von Polycythämie Gaisböck, jener Krankheit, die mit Blutdrucksteigerung und Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit, aber ohne Milzvergrößerung einhergeht. Von jeher sind von autoritativer Seite [Staehelin (212), Sahli (184), Naegeli (150)] Einwendungen gegen die besondere Abgrenzung der Gaisböckschen Form der Polycythämie gemacht worden, da einmal auch Fälle von Vaquezscher Erkrankung mit Blutdrucksteigerung, die anderweitig bedingt ist, einhergehen können, und andererseits die Gefahr vorliegt, daß Krankheitszustände, die gleichzeitig mit einer sekundären Polyglobulie einhergehen, als Krankheitsbild sui generis angesehen werden. In unserem Fall ergab die Blutanalyse:

Gewicht	ccm Plasma pro kg	ccm Blut pro kg	Rote Blutkörperchen pro kg	Relatives Zellvolumen	Durchschn. Volumen eines Erythrocyten
62,5	55,3	113,6	7,7	51,4%	67 μ^3

Es handelte sich also in diesem Fall um eine fast gleichsinnige Vermehrung von Plasma- und Zellanteil, es resultiert eine Polyämie Daß

trotzdem eine erhebliche Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit vorliegt, findet seine Erklärung darin, daß das Volumen des einzelnen roten Blutkörperchens abnorm klein ist. Während normalerweise ein rotes Blutkörperchen den Raum von 90 μ^3 einnimmt, nimmt es hier nur den Raum von 67 μ^3 ein. Auch von anderer Seite liegen Untersuchungen über die Größe der roten Blutkörperchen bei Polycythämie Vaquez und Gaisböck vor, oder sind wenigstens Daten gegeben, die eine Berechnung möglich machen.

Typus Vaquez:

Autor	Rote Blutkörperchen pro cmm in Mill.	Relatives Zellvolumen in %	Durchschn. Volumen eines roten Blutkörperchens in μ^3
Brown und Giffin	5,75	52*	90
Brown und Giffin	5,77	57	99
Brown und Giffin	5,82	52*	90
Seyderhelm und Lampe .	6,06	74	122
Seyderhelm und Lampe .	6,34	70	110
Brown und Giffin	6,55	70	107
Naegeli	6,58	69	105
Brown und Giffin	6,88	60	87
Brown und Giffin	7,14	66	92
Seyderhelm und Lampe .	7,90	68	86
Bönniger (25)	8,00	78	90
Bock	8,30	52*	63
Staehelin	8,50	80	94
Bock	8,80	61	70
Brown und Giffin	8,93	65	73
Boenniger	10,20	80	78
Bock	10,30	64	62
Boenniger	12,00	84	69

Typus Gaisböck:

Autor	Rote Blutkörperchen pro cmm in Mill.	Relatives Zellvolumen in %	Durchschn. Volumen eines roten Blutkörperchens in μ^3
Staehelin	6,00	44,3	74
Bönniger	6,73	42,0	62
Seyderhelm und Lampe .	6,92	53,2	77
Bönniger	7,22	48,0	66
Seyderhelm und Lampe .	7,70	51,4	67
Bönniger	8,18	44,0	54

Abgesehen von den mit * bezeichneten Fällen (es sind dies die Fälle 3, 11 und 13 der Tabelle), zeigt sich innerhalb gewisser Grenzen eine Gesetzmäßigkeit: Fälle von Polycythaemia Vaquez, deren Erythrocytenzahlen im cmm weniger als etwa 8 Millionen betragen, zeigen ein gegenüber der Norm (= 90 μ^3) vergrößertes durchschnittliches Volumen der einzelnen Erythrocyten. Steigt die Erythrocytenzahl im cmm weiter an, so weisen die Erythrocyten allmählich ein gegenüber der Norm verringertes Volumen auf. Im Gegensatz hierzu ist das Volumen der einzelnen Erythrocyten bei der Polycythaemia Gaisböck schon bei Erythrocytenwerten pro cmm überaus stark verkleinert, bei denen das Volumen der Erythrocyten bei der Polycythaemia Vaquez in der Regel eine recht beträchtliche Vergrößerung aufweist.

Wir kommen zu dem Schluß, daß die Gaisböcksche Krankheit gar keine „Polycythämie“ im Sinne dieses Wortes ist. Denn sie ist von einer Polyämie

begleitet ohne einseitige Vermehrung der Erythrocytenmasse. Die Gesamterythrocytenmasse ist wohl vermehrt, gleichzeitig aber auch die Plasmamenge in ungefähr gleichem Grade. Da jedoch die einzelnen Erythrocyten abnorm klein sind, kommt es nicht zu einer überwiegenden Vermehrung der Zellmasse. Gegen unsere Ansicht scheinen Fall 3, 11 und 13 zu sprechen. Fall 13 zeigt jedoch einerseits fast normale Erythrocytenwerte in der Raumeinheit und Fall 3 und 11 ebenfalls normale Hämatokritwerte; andererseits ist die Krankengeschichte so wenig ausführlich mitgeteilt, daß man einige Zweifel in die Diagnose Polycythaemia Vaquez setzen kann. Bei Fall 13 waren sich die Autoren nach ihren eigenen Angaben nicht darüber schlüssig, ob tatsächlich eine Polycythaemia Vaquez vorlag.

Es könnte an dieser Stelle ganz folgerichtig eingewandt werden, daß mittels der Farbstoffmethode keine absolut exakten Schlüsse auf eine etwaige Zellvermehrung gemacht werden dürfen. Es ist hierbei jedoch zu bedenken, daß es sich nicht um eine Blutmengenvermehrung um einige ccm handelt, sondern daß sich Steigerungen ergeben, die bis zu 300% des Normalwertes ausmachen. Wenn also die Zahlen tatsächlich nicht quantitativ den absoluten Werten entsprechen, so ist doch die Richtung, in der sich die Zellmasse verändert, sicher einwandfrei festgestellt, und auch der Grad der Vermehrung der Zellen kann annäherungsweise bestimmt werden. Dieses beweisen auch die Feststellungen von White (240), Loewy (126), Weber (229) u. a. Diese Autoren fanden auch mit der Kohlenoxydmethode, also einer Methode, die letzten Endes auf der Feststellung der Gesamterythrocytenmasse basiert, eine enorme Vermehrung der Blutmenge bei Polycythaemia Vaquez.

Nicht statthaft dagegen ist es, die Farbmethode allein beispielsweise zu Untersuchungen über die Blutmenge bei der Einwirkung von Höhenklima zu benutzen, da es sich hier nur um geringfügige Verschiebungen in der Zellmasse handeln kann, über die uns die Farbmethode allein nichts aussagen kann. Dies zeigt ein Selbstversuch von Laquer (112) im Tiefland und Hochgebirge mit der Kongorotmethode nach Griesbach. Laquer kam zu folgendem Ergebnis:

Höhe über dem Meere	Gewicht kg	ccm Plasma pro kg	ccm Blut pro kg
91 m	76,5	etwa 25	55,2
1560 m	76,3	etwa 28	58,2

Dieser Versuch läßt mit Sicherheit lediglich erkennen, daß sich das Gesamtplasma um 230 ccm vermehrt hat. Bindende Schlüsse über etwaige Veränderungen der Masse der roten Blutkörperchen lassen sich hier mit der Farbmethode kaum ziehen.

Auch über das Wesen der Blutmengenveränderungen bei den Nierenkrankheiten hat die Plasmamengenbestimmung mittels Farbstoff unsere Kenntnisse bereichert. Wenn im Verlauf einer Nierenerkrankung die Erythrocytenzahlen pro cmm sinken, der prozentuale Eiweißgehalt des Serumeiweißes abnimmt, ist man nur zu leicht geneigt, dies als Hydrämie zu bezeichnen. Man gewinnt die Vorstellung, daß durch reichliches Einschießen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn ein „Ödem des Blutes“ entsteht und als dessen Folge

eine Hydrämie. Ob es eine von der Natur geschaffene echte Plasmaplethora, d. h. also eine Vermehrung der Plasmamenge bei normaler roter Blutkörperchenmenge überhaupt gibt, ist nach den bisher vorliegenden Versuchen zweifelhaft. Keith, Geraghty und Rowntree (100) führen in ihren Tabellen keinen Fall von Nierenerkrankung auf, bei dem die Plasmamenge absolut vermehrt wäre. Dasselbe gilt von den von Bock (20) angeführten Fällen. Wir selbst (200) fanden bei unseren Untersuchungen in Fällen von Nierenerkrankungen ohne Ödem eine hochgradige Anämie, d. h eine absolute Verminderung der roten Blutkörperchenmasse (dieser Schluß war gerechtfertigt, da es sich nicht um geringe Verschiebungen handelte, sondern um eine Verminderung von 40% der Norm und mehr), begleitet von einer geringen Zunahme des Plasmas. Die Vermehrung des letzteren ging jedoch nie so weit, daß gegenüber der Norm eine vermehrte Blutmenge resultierte. Die Blutmenge blieb vielmehr gegenüber den Normalwerten oft noch deutlich zurück. Die Verhältnisse liegen also ganz ähnlich wie nach einem Aderlaß. Das dem Blut durch Zellverlust entzogene Volumen wird durch Flüssigkeit, die wohl aus den Geweben ins Blut einströmt, wieder mehr oder weniger vollständig ersetzt. Es resultiert also keine Plasmaplethora, sondern lediglich eine annähernd normale Blutmenge mit Anämie und relativer Hydrämie. Was die Erythrocyten im cmm so hochgradig vermindert erscheinen läßt, ist echte Anämie, die oft beträchtliche Erniedrigung des Serumeiweißes ist Hypalbuminose, d. h. echte Verarmung an Serumeiweiß. Die Gesamtmenge der Plasmaproteine pro kg Körpergewicht beträgt normal etwa 3,5 g. Bei Nierenerkrankungen fällt dieser Wert ganz erheblich, in einem Fall unserer Beobachtung bis auf 1,9 g. Linder, Lundsgaard, van Slyke und Stillman (125), die gleichzeitig wie wir denselben Fragen nachgingen, gewannen genau die gleichen Resultate. Auch sie fanden bei Nierenkranken keinen einzigen Fall von echter Plasmaplethora. Die Menge der gesamten Plasmaproteine schwankte in ihren Fällen zwischen 1,5 und 3 g pro kg (statt normalerweise 3,5). Bei einem Fall von Schrumpfniere, kombiniert mit generalisierter Amyloidose, konnten wir interessante Aufschlüsse gewinnen. Es handelte sich um ein Krankheitsbild, das mit hochgradigsten Ödemen einherging. Die Blutmengenanalyse ergab:

Gewicht	Hämoglobin	Serumeiweiß	ccm Plasma pro kg	ccm Blut pro kg	Relatives Zellvolumen	Rote Blutkörperchen pro μ^3
60 kg	56	5,03%	37,8	53,1	28,8%	3,3 Mill.
Normal wäre:			44,0	83,0	45,0%	

Die Berechnung der Blutmenge nach Prozenten des Körpergewichts wurde mit dem der Körpergröße ungefähr entsprechenden Körpergewicht durchgeführt. Hier handelt es sich also um eine Nierenerkrankung mit hochgradigster Anämie. Auch die Plasmamenge war in ihrem absoluten Ausmaß abnorm niedrig (Oligämie). Dies Beispiel zeigt, wie vorsichtig man in der Bewertung von Refraktometerwerten sein muß. Es besteht hier lediglich eine hochgradige Hypalbuminose, aber keine Hydrämie.

Die hier angeführten Fälle passen gut in den Rahmen der von Volhard (228) gegebenen Darstellung des Nierenödems: „Je geringer die Hydrämie, desto

größer die Ödembereitschaft ...., je höher die Hydrämie, desto geringer die Ödembereitschaft."

Wie bereits oben gesagt, liegen abgesehen von einem Fall von Keith (101) keine exakten Unterlagen dafür vor, daß es eine natürliche hochgradige echte Plasmaplethora überhaupt gibt. Lediglich das Entstehen einer immerhin kurzfristigen Plasmaplethora nach künstlicher Infusion von Flüssigkeiten, die längere Zeit in der Blutbahn verweilen, ist bisher experimentell bewiesen. Auch die von Broun (244) (s. S. 292) beobachtete, experimentell erzeugte Vermehrung der gesamten Plasmamenge bei Hunden, die wochenlang täglich in der Tretmühle liefen, dürfte als Beispiel einer künstlichen Plasmaplethora herangezogen werden. Die Zunahme der Plasmamenge belief sich bei einem Hund z. B. auf etwa 50% (500 ccm!) des ursprünglichen Wertes!

Bei den sekundären, hypochromen Anämien verhält sich die Blutmenge ganz ähnlich wie bei den Nierenerkrankungen. Nach den Ergebnissen der Mehrzahl der Autoren wie Keith, Geraghty und Rowntree (100), Keith (101), Mendershausen (138), Herzfeld (87) geht die Anämie ständig mit einer absoluten Verminderung der Erythrocytenmenge (Oligocythämie) einher. Der so entstehende Volumenverlust wird durch Verwässerung des Blutes ganz oder in extremen Fällen nur teilweise wieder wettgemacht. Wir haben nirgends Zahlen gefunden, die zeigen, daß durch hochgradige Verwässerung die Blutmenge so gestreckt wird, daß deren Volumen die obere Grenze des Normalen jemals überschreitet. Also auch hier keine echte Plasmaplethora, sondern nur die Aufrechterhaltung des normalen Gesamtblutvolumens. Für die Leukämie und Lymphogranulomatose gilt nach Mendershausen (138) das gleiche wie für die Anämie. Die Blutmenge ist bei diesen Erkrankungen lediglich abhängig von einer etwa begleitenden Anämie. Keith (101) fand in Fällen von Leukämie die Blutmenge oft sehr groß. Neben einer Vermehrung der Plasmamenge fand sich jedoch auch ein Anwachsen der gesamten Zell-Masse. In einem Fall bestand eine begleitende Plasmaplethora.

Auch die perniziöse Anämie macht hiervon keine Ausnahme. Mendershausen (138) zeigte, daß im Remissionsstadium fast regelmäßig normale oder subnormale Blutmengenwerte gefunden wurden. Im Vollstadium sinkt die Gesamtmenge der roten Blutkörperchen rapide, und das Gesamtblutvolumen ist zuweilen kleiner als normal, da nicht immer das verlorene Zellvolumen durch Flüssigkeit völlig ersetzt wird. Im „Koma" nimmt die Plasmamenge wieder zu, die Gesamtblutmenge bleibt aber auch hier hinter der Norm zurück. Keith, Geraghty und Rowntree (100) sowie Bock (20) hatten beim Morbus Biermer ähnliche Resultate. Sie konnten ebenfalls keine absolute Zunahme der Blutmenge feststellen. Mendershausen bemerkt außerdem: „Wenn man in Betracht zieht, wie sehr das Blutvolumen vom Ernährungszustand abhängt, wird man finden, daß auch bei anscheinend normalen Werten eine Verringerung vorhanden sein kann, wenn nämlich das gefundene Verhältnis zwischen Blutvolumen und Körpergewicht nicht dem eines gesunden Menschen mit gleicher Körperverfassung entspricht."

Stark und Sonnenfeld (214) fanden im Koma der perniziösen Anämie eine seröse Plethora (5,5, 6,3, 6,7 Volumprozent; ihre Normalwerte der

Blutmenge betrugen 5,0—5,3 Volumprozent des Körpergewichts). Wir haben jedoch, wie gesagt, Bedenken gegen eine Methodik, bei der ein Wasserstandard benutzt wird und die Normalwerte von 72,6 ccm Blut pro kg (Herzfeld), 72 ccm pro kg (Mendershausen) und 50 ccm Blut (Stark und Sonnenfeld) oder 55 ccm Blut (Laquer) ergibt.

Die Plasma- und Blutmenge bei hochgradigster Fettsucht ist ebenfalls wiederholt Gegenstand der Untersuchung mittels der Farbmethode gewesen. Seit langem wurde auf Grund von Bestimmungen mittels anderer Methoden die Ansicht ausgesprochen, daß die Blutmenge bei Fettsucht gegenüber der Blutmenge bei normalem Körpergewicht erheblich verringert sei. Diese Anschauung konnte weitgehend bestätigt werden. Keith, Geraghty und Rowntree (100), Griesbach (70), Mendershausen (138), Herzfeld (87) u. a. konnten übereinstimmend eine Verminderung der Gesamtblutmenge bei Fettsucht feststellen. Am eingehendsten haben sich mit dieser Frage Brown und Keith (30) befaßt. Sie untersuchten 14 Menschen mit hochgradiger Fettsucht, darunter viele Einzelfälle mehrere Male. Das Ergebnis war die Feststellung, daß durchweg die Plasma- und Blutmenge pro kg ganz erheblich vermindert war, doch schwankten die Werte, wie vorauszusehen in den einzelnen Fällen stark, da ja auch die Fettsucht bei den einzelnen Personen verschiedenen Grades war. Wurde die Blutmenge nicht zum Körpergewicht, sondern zur Körperoberfläche in Beziehung gesetzt, so näherten sich die einzelnen Werte untereinander schon erheblich. Brown und Keith fanden bei 14 Personen von 64—140 kg Körpergewicht (64 kg bei 1,47 m) eine Plasmamenge von 27,5 bis 49 ccm pro kg. Die Blutmenge betrug 47—82 ccm. Die niedrigsten Werte von 27 ccm Plasma und 47 ccm Blut fanden sich bei der schwersten Person (140 kg). In drei der angeführten Fälle trat nach einem Gewichtssturz eine Blutverdünnung ohne begleitende Anämie ein. Es ließ sich jedoch bei Gewichtsverlust im allgemeinen keine einseitige Veränderung in der prozentualen Zusammensetzung von Plasma- und Blutkörperchenmenge ermitteln. Bei Gewichtsverlust kam sowohl ein An- als auch ein Abschwellen der Blutmenge zum Ausdruck. War der Abfall besonders deutlich, so traten Zeichen von Anämie auf.

Villa (223) untersuchte das Verhalten der Blutmenge nach Insulingaben: Er fand beim Diabetiker nach subcutaner Einverleibung von 50 Einheiten Insulin eine Verminderung der Blutmenge um 11,6%, beim Gesunden um 9,8%. Villa nimmt an, daß das Insulin den Flüssigkeitswechsel zwischen Blut und Gewebe in großem Umfange beeinflußt.

In den hier kurz angeführten Arbeiten finden sich noch zahlreiche weitere Mitteilungen über die Blutmengenverhältnisse bei den verschiedensten Krankheitsbildern. Es soll jedoch an dieser Stelle nicht näher auf Einzelheiten eingegangen werden, da die Zahl der Untersuchungen im ganzen noch nicht so groß ist, daß eindeutige Schlüsse gezogen werden könnten.

Die durch die Farbstoffmethode der Blutmengenbestimmung neugewonnenen Einblicke in das Verhalten der Blutmenge unter normalen und pathologischen Verhältnissen haben manche ältere klinische Auffassung als irrig erscheinen lassen. Man hatte sich daran gewöhnt, aus einzelnen, bequem ausführbaren Bestimmungen, wie Erythrocytenzählung, Serumrefraktometerwerten usw.

tiefgreifende Schlüsse auf die Zusammensetzung und Quantität des Gesamtblutes zu ziehen. Erst die jetzt möglich gewordene Kontrolle durch die Farbstoffmethode der Blutmengenbestimmung hat gelehrt, daß es im allgemeinen nicht angängig ist, auf Grund einer vereinzelten Beobachtung (Erythrocytenzählung, Serumeiweißbestimmung usw.) eine genau umschriebene Änderung in der Blutzusammensetzung anzunehmen. Die Anwendung der Hämatokritmethode, d. h. die Bestimmung des relativen Zellvolumens, kann allerdings in der Erkenntnis oft noch einen Schritt weiterführen. Daß aber auch der Hämatokritwert oft keinen vollständigen Aufschluß über die genauen Blutmengenverhältnisse geben kann, ist offensichtlich. In einer früheren Arbeit gingen wir näher auf diese Verhältnisse ein (200).

Daß das Volumen der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Krankheitsbildern außerordentlichen Schwankungen unterliegen kann, die sich unter

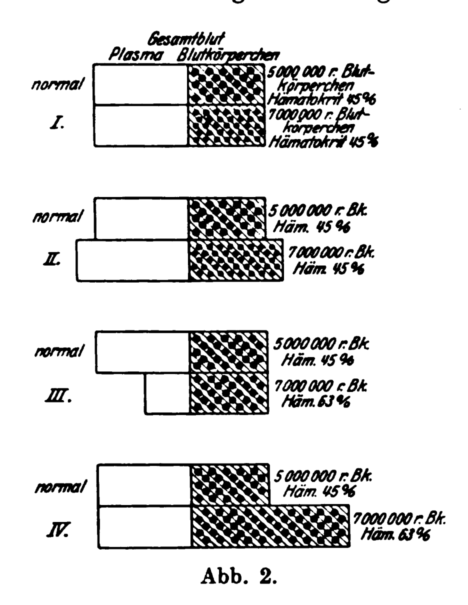


Abb. 2.

Umständen zwischen 60—120 μ^3 (normal 90 μ^3) bewegen können, hat in vielen Arbeiten der letzten Jahre keine Berücksichtigung gefunden. Welche Trugschlüsse bei Außerachtlassung dieses Faktors unterlaufen können, mag aus jenen Fällen abgeleitet werden, in denen eine mehr oder minder hochgradige Vermehrung der roten Blutkörperchen in cmm besteht, ohne daß das Volumenverhältnis zwischen Erythrocyten und Plasma in der Raumeinheit von der Norm, d. h. etwa 45 Volumprozent Erythrocyten abweicht. Es sei dies unter Hinweis auf die graphische Darstellung an einem schematischen Beispiel näher ausgeführt, in dem eine Vermehrung der Erythrocyten auf 7 Millionen pro cmm angenommen ist.

Bestimmt man in einem solchen Falle das relative Blutkörperchenvolumen, so erkennt man, daß es für die Gesamtblutmengenverhältnisse nur zwei Möglichkeiten gibt: Entweder 1. eine normale Blutmenge mit regulärem Verhältnis von Plasma und Blutkörperchenvolumen, aber an Zahl vermehrten und deswegen anormal kleinen roten Blutkörperchen, oder 2. eine im ganzen vermehrte

Blutmenge unter sonst gleichen Umständen wie bei 1. Die Entscheidung, was von beiden vorliegt, kann erst durch eine Blutmengenbestimmung gefällt werden. Bestimmt man hingegen in einem solchen Fall das relative Blutkörperchenvolumen nicht, so kommen noch zwei weitere Möglichkeiten in Frage, nämlich: 3. eine Plasmaarmut des Blutes bei normaler absoluter Blutkörperchenmenge und Größe, wie sie z. B. praktisch nach profusen Diarrhöen usw. vorkommt, oder 4. eine Vermehrung der absoluten Menge der roten Blutkörperchen bei normaler Gesamtplasmamenge. Die endgültige Entscheidung, welcher von den beiden letzten Fällen vorliegt, kann auch hier nur eine Gesamtblutmengenbestimmung bringen. Selbstverständlich sind auch noch einige Variationen der angeführten Beispiele denkbar.

Überblicken wir noch einmal die im Laufe der letzten Jahre gewonnenen Ergebnisse, so kommen wir zu dem Schluß: Als beste Methode der Blutmengenbestimmung hat sich einerseits die Farbstoff-, andererseits die Kohlenoxydmethode bewährt. Beide Methoden stehen nicht in Konkurrenz, sondern ergänzen sich in glücklichster Weise, da jede von ihnen einen Teil der zirkulierenden Blutmenge bestimmt, diese die rote Blutkörperchenmenge, jene die Plasmamenge[1]). Beide Methoden sollten auch ferner — möglichst kombiniert — recht häufig vom Kliniker und Physiologen angewandt werden.

---

[1]) Nachtrag bei der Korrektur: Gut illustriert wird das hier Gesagte durch eine interessante Arbeit von H. P. Smith, Belt, Arnold und Carrier (Americ. journ. of physiol. Vol. 71, p. 395. 1925), die nach Abschluß dieser Arbeit erschienen ist. Die Autoren unterzogen sich der dankenswerten Aufgabe, in Selbstversuchen in Meereshöhe und im Hochgebirge die Blutmenge mit der kombinierten Kohlenoxyd- und Farbstoffmethode (unter Verwendung von Plasmastandard) zu ermitteln.

In Meereshöhe ergab sich folgendes Resultat (Durchschnitt von wiederholten Untersuchungen an 4 Männern und 2 Frauen):

	Farbstoffmethode			Kohlenoxydmethode		
ccm Plasma pro kg	46,31— 57,16	durchschnittl.	52,09	32,90—41,72	durchschnittl.	37,25
ccm Zellen pro kg	33,53— 43,50	„	40,59	27,50—33,43	„	30,91
ccm Blut pro kg	80,00—100,00	„	92,50	62,70—74,00	„	68,09

Der in diesen Untersuchungen als normal ermittelte durchschnittliche Plasmamengenwert (mittels Farbstoffmethode) entspricht also auch den sonst mittels Farbstoff ermittelten Werten, die Gesamtblutmenge erscheint etwas größer als in den Versuchen anderer Autoren; vielleicht ist dies dadurch bedingt, daß es sich bei diesen Untersuchungen um absolut gesunde Individuen handelt.

Die zirkulierende Blutmenge beträgt nach diesen Untersuchungen, die wohl als die bisher genauesten bezeichnet werden dürfen, für den Menschen 83 ccm, und zwar 52,1 ccm Plasma und 30,9 ccm rote Blutkörperchen pro kg Gewicht.

Nach einem mehrwöchentlichen Aufenthalt im Hochgebirge erwies sich die Plasmamenge durchschnittlich unverändert. Die Gesamtmasse der roten Blutkörperchen stieg um 19% (= durchschnittlich 400 ccm), die Zahl der gesamten roten Blutkörperchen dagegen um 24% (d. h. von 23,4 auf 29,1 Billionen Zellen). Es trat also eine echte Vermehrung der roten Blutkörperchen ein, die neugebildeten Erythrocyten waren räumlich kleiner als die alten Erythrocyten.

V. Blut- und Plasmamenge beim Menschen.

Autor	Literatur	Methode	Zahl der Fälle	Körpergew. in kg von bis durchschn.	Plasma pro kg		Blut pro kg		Bemerkungen
					in ccm	in g	in ccm	in g	
Harvey	De motu cordis 1628	Schätzung	—	—	—	—	—	—	Insgesamt etwa 9 medizinische Pfund
Hales	Hämostatique 1744	,,	—	—	—	—	—	—	Insgesamt etwa 28–29 medizinische Pfund
Keil	Zitiert nach Herbst	,,	—	—	—	—	—	—	Insgesamt etwa 100 medizinische Pfund
Haller	Element. physiol. 1760	Entblutung	1	—	—	—	—	—	Insgesamt 30 medizinische Pfund
Lehmann und Weber	Lehmanns Lehrbuch der physiologischen Chemie 1850	Auswaschung (Trockenrückstand)	2	1. Fall 60,14 2. ,, ?	—	—	—	125 2. ähnlich	—
Welcker	Zeitschr. f. rationelle Med. 1858. S. 145	Auswaschung Hgb.-Colorim.	1 m.	54,63	—	—	70,5 ?	74,3 ?	—
Bischoff	Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie Bd. 7, S. 331. 1855	,,	2 m.	63,26–68,01 65,64	—	—	—	72,0–77,0 74,50	—
Schücking	Berlin. klin. Wochenschr. 1879. S. 581	,,	3	3,32–4,3 3,87	—	—	—	93,0–141,0 111,0	Neugeborene
Haldane und Smith	Journ. of physiol. Vol. 25, p. 331. 1899	Kohlenoxyd	14 m.	58,2–89,0 72,2	—	—	—	33,0–63,0 48,0	—
Lor. Smith	Transact. of the pathol. soc. London Vol. 2, p. 311. 1900	,,	6 w.	44,0–70,0 57,0	—	—	4,40–61,0 53,0	—	—
,,	,,	,,	1 m.	72,0	—	—	46,0	—	—
Oerum	Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 93, S. 356. 1908	,,	9 m.	57,0–76,5 65,9	—	—	37,0–87,0 52,0	—	—
,,	,,	,,	3 w.	44,0–75,0 60,3	—	—	25,0–66,0 46,0	—	—
Plesch	Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 6, S. 380. 1909 und Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 93, S. 241. 1922	,,	4 m.	65,0–77,0 70,25	—	—	—	50,2–60,5 56,0	—
E. Müller	Jahrb. f. Kinderheilkunde Bd. 72, Erg.-H. S. 176. 1910	,	13 m. 7 w. 6–16 Jahre	16,8–41,9 26,5	—	—	—	61,4–81,9 69,2	—
Douglas	Journ. of physiol. Vol. 40, p. 472. 1910	,,	2 m.	65,0–70,0 67,5	—	—	71,7–79,8 75,8	—	—
Salvesen	Journ. of biol. chem. Vol. 40, p. 109. 1919	Kohlenoxyd nach van Slyke u. Salvesen	6	60,9–72,7 65,4	—	—	52,3–69,9 60	—	

Matthes, Zeißler und Hürter	Beitr. z. exp. Therapie Bd. 12 (Behring). 1911	Antitoxin	8 m.	38,5–83,0 57,6	-	31,3–65,4 51,1		58,5–102,2 88,8	Fall 3, 4, 5, 14, 16, 17, 22 und 23 der Tabelle
Fries	Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 69, S. 340. 1911	,,	10 w.	52,0–78,0 63,5	—	—	—	57,0–91,0 79	—
Kämmerer und Waldmann	Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 524. 1913	,,	7 (6 m., 1 w.)	52,0–88,7 67,2	—	etwa 34,0–73,0 etwa 49,0 (5 Fälle)	—	89,0–107,0 96,9	Fall 23, 24 und 48–52 von Autoren scheinbar berücksichtigt; von uns wurde für das spezifische Gewicht des Plasma 1030 angenommen
Kottmann	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 54, S. 356. 1906	NaCl-Infusion, Hämatokrit	4	52,5–64,0 59,0	—	—	72,5–82,1 77,7	—	—
Plesch	Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 6. 1909	NaCl-Infusion, Hgb. Colorim.	5	47,6–67,5 58,0	—	—	44,4–55,0 49,8	46,9–57,9 52,4	Fall 2, 6, 9, 10 und 11
De Crinis	Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 99, S. 131. 1917	NaCl-Infusion, refraktometr.	19	49,0–75,0 62,6	59,2–79,5 70,0	—	—	—	Diese Autoren bestimmten mit ihrer Methode nicht, wie sie annahmen die Blutmenge, sondern die Plasmamenge
Mahnert	Arch. f. Gynäkol. Bd. 114, S. 168. 1920	Ringerlösung, refraktometr.	10 w.	37,0–57,0 49,2	44,0–78,0 68,8	—	—	—	(s. o.)
Gueissaz und Wanner	Schweiz. med. Wochenschrift 1922. S. 1173 u. S. 1216	4,7% Glucose, refraktometr.	10 w.	43,3–63,0 51,3	54,0–106,0 79,0	—	—	—	(s. o.)
Löwy	Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 41, S. 337. 1920	Glucose-infusion, NaCl nach Bang	4	41,3–60,1 54,1	—	—	48,0–55,0 51,5	—	—
Tarchanow	Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 23, S. 548 und Bd. 24, S. 203 u. S. 525. 1880/81	Schwitzbad, Hämoglobinbestimmung	5	65,9–82,8 66,5	—	—	63,6–81,3 72	—	Unter Weglassung von Fall 6 und 7 (nicht normal) und der 5. Bestimmung von Fall 1 (Durchfall); 12 Einzeluntersuchungen
Keith, Geraghty und Rowntree	Arch. of internal med. Vol. 16, p. 547. 1915	Farbstoff (Vitalrot)	18	47,4–85,0 68,3	42,0–57,0 50,0	43,3–58,7 51,5	78,5–99,0 85,0	82,0–104,0 88,0	Die Plasmamengenwerte sind das Mittel von 42 Untersuchungen
Bock	Arch. of internal med. Vol. 27, p. 83. 1921	Farbstoff (Brillantvitalrot)	5	55,0–82,0 67,0	46,0–57,0 51,0	etwa 52,5	76,0–91,0 82,0	etwa 86,0	— [— Plasma — Standard —]
Seyderhelm und Lampe	Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 410. 1922	Farbstoff (Trypanblau)	11	47,0–77,3 60,8	39,1–54,8 45,0	46,3	72,7–89,7 82,0	85,9	—
,,	Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 177. 1923	Farbstoff (Trypanrot)	9	46,0–71,0 51,3	38,2–46,3 44,0	45,0	75,2–89,2 83,0	87,0	—

Autor	Literatur	Methode	Zahl der Fälle	Körpergew. in kg von bis durchschn.	Plasma pro kg in ccm	Plasma pro kg in g	Blut pro kg in ccm	Blut pro kg in g	Bemerkungen
Lucas und Dearing	Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 21, p. 96. 1920	Farbstoff (Brillantvitalrot)	31 Säuglinge	2,55 – 4,46 **3,277**	41,5 – 76,9 **59,09**	etwa 60,9	107,0 – 195,0 **146,0**	etwa 153,0	Alter: 3 Stunden bis 15 Tage (Plasma-Stand.)
,,	,,	,,	11 Säuglinge	2,93 – 8,18 **5,558**	57,0 – 78,5 **69,4**	etwa 70,5	90,0 – 126,0 **109,0**	etwa 115,0	Alter: 15 Tage bis 1 Jahr (30 Einzeluntersuchungen) (Plasma-Stand.)
Bakwin und Kirkin	Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 27, p. 340. 1924	,,	23 Säuglinge	2,40 – 6,53	38,0 – 73,0 **61,0**	etwa 62,5	71,0 – 148,0 **101,0**	etwa 106,0	Alter: 12 Tage bis 10 Monate (36 Einzeluntersuchungen) (Plasma-Stand.)
Greppi und Ratti	Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia Vol. 30, p. 289. 1924	Farbstoff (Kongorot)	?	?	etwa **38,0**	–	60,0 – 80,0 etwa **70,0**	–	Plasmastandard, aber Farbserumprobe
Kaboth	Zentralbl. f. Gynäkol. 1923. Nr. 13 und persönliche Mitteilung	,,	11 w.	48,0 – 69,0 **57,0**	26,2 – 37,8 **31,6**	27,0 – 38,9 32,6	49,4 – 72,2 **58,9**	52,1 – 76,2 62,1	Verwandt wurde teilweise Plasma-, teilw. Wasserstandard
Griesbach	Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 1289	,,	?	?	?	?	**67,0**	?	Wasserstandard
Herzfeld	Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1272	,,	11	48,0 – 84,0 **61,3**	–	–	66,6 – 86,4 **72,6**	–	,,
Neubauer	Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 520	,,	7 w.	–	–	–	**67,6**	–	,,
Mendershausen	Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 97, S. 468. 1923	,,	25	40,0 – 85,0 **56,9**	25,8 – 70,9 **39,4**	etwa 40,5	49,4 – 103,0 **71,8**	etwa 75,5	,,
Koch und Jakobovits	Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 2518. 1922	,,	13 w.	37,4 – 65,2 **52,0**	–	–	44,3 – 89,1 **57,3**	–	,,
Laquer	Klin. Wochenschr. Bd. 3, S. 7. 1924	,,	1 m.	76,5 (76,3)	**24,8** (28,0)	–	**55,2** (58,2)	–	Wasserstandard (nach Hochgebirgsaufenthalt)
Stark und Sonnenfeld	Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1401	,,	?	–	–	–	**50 – 53**	–	Wasserstandard

Blut- und Plasmamenge beim Hunde.

Autor	Literatur	Methode	Zahl der Fälle	Körpergew. in kg von bis durchschn.	Plasma pro kg in ccm	Plasma pro kg in g	Blut pro kg in ccm	Blut pro kg in g	Bemerkungen
Heidenhain, Gscheidlen u. Spiegelberg, Steinberg, Panum, Ranke, Jolyet und Lafont, Subbotin, Müller, Plesch, Smith u. Arnold u. Whipple, Brodin und Richet u. Saint Girons	l. c.	Welckersche Auswaschmethode und Modifikationen	106	1,85 – 39,5 14,9	–	–	–	47,0 – 99,0 **72,3**	Die Methoden weichen geringfügig voneinander ab. Brodin, Richet und Saint Girons nahmen von einer Zerstücklung Abstand. Ihre Werte sind für sich betrachtet: 61 Hunde von 8,0 – 39,5 kg (20,3 kg) und 47,0 – 86,0 g (67,9) Blut pro kg. Zum Teil von uns das Verhältnis Blut: Körpergewicht in Gewichtsprozente umgerechnet

Plesch	Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 6. 1909	CO	4	5,78 – 11,5 9,73	—	—	—	74,5 – 95,0 83,9	—
Smith, Arnold und Whipple	Americ. journ. of physiol. Vol. 56, p. 336. 1921	„	14	4,75 – 18,64 11,55	—	—	61,5 – 116,8 86,9	—	Menge der roten Blutkörperchen 28,4 bis 56,5 (43,9) ccm pro kg
Sherrington u. Copeman	Journ. of physiol. Vol. 14, p. 52. 1893	NaCl-Infusion, spez. Gew.	3	7,94 – 9,96 8,89	—	—	—	68,0 – 69,0 68,0	—
Plesch	Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 6. 1909	NaCl-Infusion, Hgb.-Colorim.	5	4,65 – 14,30 8,36	—	—	—	74,2 – 104,6 87,2	—
Nelson	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 340. 1909	Serum-infusion, rote Blutkörperchenzählung	2	5,9 – 8,6 7,25	—	—	67,3 – 67,3 67,3	—	—
Harris	Brit. journ. of exp. path. Vol. 1, p. 142. 1920	Gummi-NaCl-Infusion, CO-Hgb Color.	6	5,00 – 9,75 7,25	—	—	—	64 – 79 73	—
Meek u. Gasser	Americ. journ. of physiol. Vol. 47, p. 302. 1918	Gummi-infusion, chemisch	18	4,6 – 20,0 8,6	—	—	—	83 – 114 97	—
Mc Quarrie und Davis	Americ. journ. of physiol. Vol. 51, p. 254. 1920	Gummi-infusion, refraktom.	21	7,0 – 20,5 12,7	39,22 – 65,86 49,92	—	73 – 114 97,6	—	—
Hooper, Belt, Smith und Whipple	Americ. journ. of physiol. Vol. 51, p. 205. 1920	Farbstoff (Brillant-vitalrot)	22	7,27 – 22,05 15,13	38,1 – 57,1 48,56	—	83,7 – 114,5 101,3	—	—
Smith, Arnold und Whipple	Americ. journ. of physiol. Vol. 56, p. 336. 1921	„	14	4,75 – 18,64 11,55	37,0 – 67,4 50,3	—	89,9 – 125,3 108,9	—	—
Harris	Brit. journ. of exp. path. Vol. 1, p. 142. 1920	Farbstoff (Kongorot)	6	4,75 – 16,5 9,6	?	—	—	70,2 – 81,5 76	—
„	„	Farbstoff (Vitalrot)	4	6,0 – 9,75 8,25	?	—	—	83,7 – 93,9 89,3	—
Brown u. Keith	Arch. of internal med. Vol. 33, p. 217. 1924	Farbstoff (Kongorot)	2	8,6 – 9,7 9,15	50,3 – 54,6 52,5	—	88 – 103 95,5	—	—
„	„	Farbstoff (Vitalrot)	2	8,0 – 8,6 8,3	51,4 – 55,0 53,2	—	87,0 – 96,5 91,8	—	Die gleichen Hunde wie oben
Lee u. Whipple	Americ. journ. of physiol. Vol. 56, p. 328. 1921	Farbstoff (Hämoglob.)	4	16,36 – 20,45 18,55	45,3 – 58,8 51,8	—	100,4 – 114,2 105,8	—	Insgesamt 11 Versuche
„	„	„	5	23,2 – 28,52 26,78	37,7 – 47,8 41,0	—	85,1 – 108,3 97,4	—	Insgesamt 12 Versuche
Franke und Benedikt	Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 6, p. 618. 1920	„	15	5,92 – 16,42	—	—	70,5 – 109,0 etwa 90,0	—	—

Blutmenge beim Kaninchen.

Autor	Literatur	Methode	Zahl der Fälle	Körpergew. in kg von bis durchschn.	Plasma pro kg		Blut pro kg		Bemerkungen
					in ccm	in g	in ccm	in g	
Ranke, Heidenhain, Boykott, Dreyer und Ray, Suter und Jaquet, Abderhalden, Ratner	l. c.	Welckersche Auswaschmethode	132	0,15 – 4,0 1,85	—	—	—	30 – 87 **53**	Zum Teil z. B. bei Ranke und Ratner Reingewicht (d. h. abzüglich Darminhalt), zum Teil von uns das Verhältnis Blut: Körpergewicht in Gewichtsprozente umgerechnet. Dreyer u. Ray fanden bei steigendem Körpergewicht ein Abfallen der relativen Blutmenge
Salvesen	Journ. of biol. chem. Vol. 40, p. 109. 1919	CO-Methode	12	1,25 – 3,01 2,09	—	—	40,6 – 54,9 **50,1**	—	Oerum, Douglas, Boycott und Douglas fanden fast die gleichen Werte
v. Behring	Beitr. z. exp. Therap. Bd. 12. 1912	Antitoxin	2	2,2 – 3,85 3,03	—	—	—	53 – 74 **63,5**	—
Ratner	Inaug.-Dissert. Basel 1914	„	7	2,285 – 4,009 3,13	—	—	—	48,9 – 75,6 **61,5**	Reingewicht
Schürer	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 171. 1911	Artfremdes Serum, Präzipitation	24	?	—	—	49 – 64 **56,6**	—	Berechnung nicht richtig (s. Text)
Nelson	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 340. 1909	Arteigenes Serum, rote Blutkörperchenzählung	11	1,97 – 2,8 2,33	—	—	47,6 – 60,9 **56,2**	—	—
McQuarrie und Davis	Americ. journ. of physiol. Vol. 51, p. 257. 1920	Gummiaccaz.-Infusion, Refraktometr.	14	2,55 – 3,39 3,04	34,9 – 49,7 **42,7**	—	60,5 – 81,0 **70,7**	—	—
Meek u. Gasser	Americ. journ. of physiol. Vol. 47, p. 302. 1918	Gummiaccaz.-Infusion, chemisch	7	1,8 – 3,0 2,31	—	—	43,0 – 66,0 **54,0**	—	—
Utheim	Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 20, p. 366. 1920	Farbstoff (Vitalrot)	23	1,52 – 3,13 2,38	—	—	etwa **47,0**	—	Gesamtmenge des Plasma 50 – 87 ccm, Gesamtmenge des Blutes 71 bis 133 ccm

V. Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung.

Von

Hans Ludwig Kowitz-Hamburg-Eppendorf.

Mit 9 Abbildungen.

Inhalt:

Literatur.

Abderhalden: Abwehrfermente. 4. Aufl. Berlin: Julius Springer 1914.
— Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 162, S. 99. 1915.
— Weitere Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. II. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 176, S. 236. 1919.
— Eine einfache direkte Methode zum Nachweis der Abderhaldenschen Reaktion. Med. Klinik Bd. 17, S. 1453. 1921.
— und Gellhorn: Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Stoffe mit spezifischer Wirkung. III. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 182, S. 28. 1920.
— — Beiträge zum Problem der gegenseitigen Beeinflussung von Inkretstoffen verschiedener Organe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 199, S. 320. 1923.
— und Schiffmann: Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Mitt. IV. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 183, S. 197. 1920.
— — Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Mitt. VIII. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 195, S. 167. 1922.
Abelin: Zur Frage der Wirkung jodierter Eiweißkörper auf die Metamorphose am Froschherzen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 193, S. 624. 1922.
— Über das Verhalten der wirksamen Schilddrüsenstoffe im tierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 138, S. 169. 1923.
— Über Phosphat- und Schilddrüsenwirkung. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1650. 1923.
— und Scheinfinkel: Gaswechsel und Metamorphose an Amphibienlarven nach Verfütterung von Schilddrüse oder von jodhaltigen Substanzen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 198, S. 151. 1923.
Adler, Leo: Untersuchungen über die Entstehung der Amphibien. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 164, S. 1. 1916.
— Schilddrüse und Wärmeregulation. Untersuchungen an Winterschläfern. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 86, S. 159. 1920.
— Über den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone bei der Wärmeregulation. Weitere Untersuchungen an Winterschläfern. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 87, S. 406. 1920.
Alday-Redonnet: Sensibilisierung des Trendelenburgschen Froschpräparats zur Adrenalinmessung. Biochem. Zeitschr. Bd. 110, S. 306. 1920.
Apert et Rouillard: Juvénilisme pur. Origines dysthyroidiennes de l'infantilisme et du juvénilisme. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 28, p. 84. 1912.
Appelmans: Le rôle de la glande thyroide dans le phénomène de l'anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 1242. 1922.
Arnoldi und Leschke: Die Wirkung der aus endokrinen Drüsen hergestellten Präparate auf den Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92, S. 364. 1921.
Aron: Erythropoèse dans le corps thyroide embryonnaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 193. 1923.
Aschner und Porges: Über den respiratorischen Stoffwechsel hypophysipriver Tiere. Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 200. 1912.
Asher: Die physiologische Wirkung des Schilddrüsensekrets und Methoden zu ihrem Nachweis. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 42, S. 1028. 1916.
— Die Wirkungen des Schilddrüsenhormons. Therapeut. Halbmonatsh. Bd. 34, S. 221. 1920.
— Der gegenwärtige Stand der Lehre von der inneren Sekretion. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 46, S. 1028. 1920.
— Prinzipielle Fragen zur Lehre von der inneren Sekretion. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 105. 1922.
— Innere Sekretion und Phagocytose. Klin. Wochenschr. Bd. 3, S. 308. 1924.
— und Duran: Das Verhalten von normalen, mit Schilddrüsensubstanz gefütterten und schilddrüsenlosen Ratten gegen reinen Sauerstoffmangel. Biochem. Zeitschr. Bd. 106, S. 254. 1920.

Asher und Flack: Nachweis der Wirkung eines inneren Sekrets der Schilddrüse und die Bildung desselben unter dem Einfluß der Nerven. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24, S. 211. 1911.
– – Die innere Sekretion der Schilddrüse und die Bildung des inneren Sekrets unter dem Einfluß von Nervenreizung. Zeitschr. f. Biol. Bd. 55, S. 83. 1911.
– und Furuya: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Drüsen mit innerer Sekretion auf die Wachstumsvorgänge: I., II. und III.: Biochem. Zeitschr. Bd. 147, S. 390, 410 u. 425. 1924.
– und Horrisberger: Die Wirkung des Schilddrüsenhormons bei gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel durch Phlorrhizindiabetes. Biochem. Zeitschr. Bd. 121, S. 64. 1921.
– und Kakehi: Fortgesetzte Untersuchungen über die Wirkungsweise von Schilddrüsensekret auf das übe lebende Herz von normalen und schilddrüsenlosen Tieren. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67, S. 104. 1916.
– und Nyffenegger: Die Reaktion von schilddrüsenlosen und thymuslosen Kaninchen auf den Wärmestich. Biochem. Zeitschr. Bd. 121, S. 41. 1921.
– und Richardson: Wirkung innerer Sekrete, insbesondere von Schilddrüsensekret und Adrenalin auf das Säugetierherz. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67, S. 57. 1916.
– und v. Rodt: Die Wirkungen von Schilddrüsen- und Nebennierenprodukten und die sekretorische Innervation der Schilddrüse. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26, S. 223. 1912.
– und Ruchti: Untersuchungen über die Funktion der Thymus und der Schilddrüse, geprüft am Verhalten des respiratorischen Stoffwechsels bei normaler und erhöhter Außentemperatur. Biochem. Zeitschr. Bd. 105, S. 1. 1920.
Aub and Stern: Thyroid extract and heart block. Arch. of internal med. Vol. 21, p. 130. 1918.
Barker: The classical endocrine syndroms. New York med. journ. a. med. record Vol. 113, p. 353. 1921.
Baruch: Zur experimentellen Erzeugung des M. Basedowii. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 39, S. 316. 1912.
Bauer, J.: Korrelationen der inneren Sekretion und des vegetativen Nervensystems. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. Bd. 14, S. 10. 1923.
Baumann: Über das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 21, S. 319. 1896.
– Über den Jodgehalt der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22, S. 1. 1896.
– und Goldmann: Ist das Jodothyrin (Thyrojodin) der lebenswichtige Bestandteil der Schilddrüse? Münch. med. Wochenschr. Bd. 47, S. 1153. 1896.
Beall: Basal metabolism in borderline cases. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 76, p. 1639. 1921.
Becker: Beiträge zur Thyreoidinwirkung. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 21, S. 600. 1895.
Bence und Engel: Über die Veränderungen des Blutbildes beim Myxödem. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 21, S. 905. 1908.
Benedict: Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 154. 1913.
– A portable respiration-apparatus for clinical use. Boston med. a. surg. journ. Vol. 178, p. 667. 1918.
– Notes on the use of the portable respiration apparatus. Boston med. a. surg. journ. Vol. 182, p. 243. 1920.
– Grundumsatz und Perspiratio insensibilis nach neueren Untersuchungen. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 53, S. 1101. 1923.
– and Colins: A clinical apparatus for measuring basal metabolism. Boston med. a. surg. journ. Vol. 183, p. 449. 1920.
– and Homans: The metabolism of the hypophysectomized dog. Journ. of med. research Vol. 29, p. 409. 1912.
Benjamin: Über thyreotoxisches Vorhofflimmern. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 16, S. 49 u. 213. 1924.
Berblinger: Die Hypophyse bei Hypothyreose, nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd, 33, S. 92. 1921.

Berkeley: Preliminary report on a new method for the clinical diagnosis of toxic thyroid states. Med. res. Vol. 97, p. 1035. 1920.
— A complement fixation test of value in the clinical diagnosis of toxic thyroid states. Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 21, p. 51. 1921.
Bernard, S. et R. Piédelièvre: L'épreuve des tests glandulaires. Progr. méd. Tom. 49. p. 465. 1922.
Bernhardt, H.: Über die Erregbarkeit des Atemzentrums beim Menschen und deren Chemismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 136, S. 78. 1923.
Beumer, H. und Iseke: Der Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel bei Myxödem und Gesunden unter Einwirkung von Thyreoidea. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 57, S. 178. 1920.
Biedl: Innere Sekretion. 3. Aufl. 2 Bände. Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg 1916. 4. Aufl. Bd. I.$_1$ und III. 1922.
Bircher: Technik der Basalstoffwechselbestimmung mit Demonstration ihrer Anwendbarkeit an einem Fall von operativem Hypothyreoidismus. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 53, S. 143. 1923.
Blank: Blutbefunde bei Hyperthyreose und Struma. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132, S. 16. 1920.
Blum: Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 35, S. 950. 1898 und Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 158, S. 495. 1899.
— Über synthetisch dargestellte Specifica (Jodeiweißderivate). Verhandl. d. 15. Kongr. f. inn. Med. 1897. S. 226.
— Über den Halogenstoffwechsel und seine Bedeutung für den Organismus. Münch. med. Wochenschr. Bd. 45, S. 231 u. 335. 1898.
— Verhandl. d. ärztl. Vereins Frankfurt 5. Mai 1913.
— Studien zur Physiologie der Schilddrüse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 85, S. 427. 1913.
— und Grützner: Studien zur Physiologie der Schilddrüse. Mitt. I. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 85, S. 429. 1913.
— — Studien zur Physiologie der Schilddrüse. Mitt. IV. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 91, S. 400. 1914.
— — Studien zur Physiologie der Schilddrüse. Mitt. V. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 91, S. 450. 1914.
— — Studien zur Physiologie der Schilddrüse. Mitt. VII. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 110, S. 277. 1920.
Böttner: Über Kollargolanaphylaxie und ihre Bedeutung für die menschliche Anaphylaxie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 125, S. 1. 1918.
Boothby: The value of the basal metabolism rate in the treatment of diseases of the thyroid. Med. clin. of North America Vol. 3, p. 603. 1919.
— The fundamental classification of disease by the basal metabolism. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 76, p. 84. 1921.
— The basal metabolic rate in hyperthyroidism. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 77, p. 252. 1921.
— Adenoma of the thyroid with hyperthyroidism (thyrotoxicadenoma). Endocrinology Vol. 5, p. 1. 1921.
— and Sandiford: The total and the nitrogenous metabolism in exophthalmic goiter. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 81, p. 795. 1923.
Borchardt: Organotherapie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 18, S. 318. 1920.
— Über thyreosexuelle Insuffizienz. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1923. S. 199.
Bram: Diagnostic methods in exophthalmic goiter, with special reference to quinine. Med. rec. Vol. 98, p. 887. 1920.
— The quinine test in hyperthyroidism. Second report. New York med. journ. a. med. record. Vol. 118, p. 339. 1923.
Breitner: Zur Frage nach dem Wesen des Kropfes. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 24, S. 590. 1912.
— Über Ursache und Wesen des Kropfes. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 25, S. 82. 1912.
— Die Lehre von den Erkrankungen der Schilddrüse im Lichte ihrer Widersprüche. Acta chirurg. scanndinav. Vol. 57, p. 207. 1924.
Brown, W. L.: The position of the thyroid gland in the endocrine system. Brit. med. journ. 3186, p. 85. 1922.

Bürgi: Organotherapie. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 5. Aug. 1914. S. 3.
Buschan: Schilddrüsenbehandlung. Realencyklopädie der gesamten Heilkunde. 4. Aufl. Berlin 1913. S. 174.
Busse, M.: Innersekretorische Erkrankungen, namentlich der Schilddrüse, in ihrem Einfluß auf die Blutgerinnung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 28, S. 423. 1922.
Cameron and Carmichael: Contributions to the biochemistry of iodine. III. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 69. 1920.
– – Contributions to the biochemistry of iodine. IV. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 35. 1921.
Cannon and Smith: Somme conditions affecting thyroid activity. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York Vol. 17, p. 88. 1920.
– – New evidence of thyroid secretion following stimulation of the cervical sympathetic. Transact. of the assoc. of Americ. physiol. Vol. 36, p. 382. 1921.
– – Studies on the condition of activity in endocrine glands. IX. Further evidence of nervous control of thyroid secretion. Americ. journ. of physiol. Vol. 60, p. 476. 1922.
Mc Carrison: Fats in relation to the genesis of goitre. Brit. med. journ. 3188, p. 178. 1922.
Mc Caskey: The differential diagnosis of hyperthyroidism. New York med. journ. a. med. record 1919. Nr. 2132.
– The basal metabolism and hyperglycemic tests of hyperthyroisdism. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 73, p. 243. 1919.
– Basal metabolism determinations in general internal diagnosis. Clinical application, with illustrative cases. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 74, p. 927. 1920.
Clark: The action of ions and lipoids upon the frog's heart. Journ. of physiol. Vol. 47, p. 66. 1913.
Cohnheim, O.: Die Arbeit der Darmmuskeln. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 54, S. 461. 1908.
– und v. Dungern: Gaswechsel von Tieren mit malignen Tumoren. Festschrift des Eppendorfer Krankenhauses. Leipzig-Hamburg: Leop. Voß 1914.
Cori, Gerty: Experimentelle Untersuchungen an einem kongenitalen Myxödem. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25, S. 150. 1921 und Wien. klin. Wochenschr. Bd. 34, S. 485. 1921.
– Über den Einfluß der Schilddrüse auf die Wärmeregulation. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 378. 1922.
Couland: Effets de l'irradiation du corps thyroide sur la conception et les produits de la conception. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 20. 1923.
Courvoisier: Über den Einfluß von Jodthyreoglobulin und Thyreonucleoproteid auf den Stickstoffwechsel und das Blutbild von Myxödem und Basedow. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 29, S. 70. 1916.
Crile: Special consideration of toxic adenoma in relation to exophthalmic goiter. Ann. of surg. Vol. 72, p. 141. 1920.
– A note on the relation between adrenals and the thyroid. New York med. journ. a. med. record Vol. 113, p. 389. 1921.
Csépai, Fornet und Toth: Über Adrenalinempfindlichkeitsbestimmungen bei Erkrankungen der Schilddrüse. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 379. 1923.
Csillag, Elisabeth: Über den biologischen Nachweis von Schilddrüsenstoffen im Blut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 202, S. 588. 1924.
Curschmann, Hans: Über die Einwirkung der Kriegskost auf die Basedowsche Krankheit. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1296. 1922.
– Hunger und Krankheit. Münch. med. Wochenschr. Bd. 70, S. 1379. 1923.
– Zur Korrelation zwischen Thyreoidea und dem weiblichen Genitale. Münch. med. Wochenschr. Bd. 70, S. 912. 1923.
Danzer: The influence of thyroid substances on the absorption of pleural effusions. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 21, p. 298. 1924.
Davies Yorke: Thyroid tabloids in obesity. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 42. 1894.
Deusch: Serumkonzentration und Viscosität des Blutes beim Myxödem und ihre Beeinflussung durch Thyreoidin. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 134, S. 342. 1920.

Deusch: Blutuntersuchungen beim Myxödem. Münch. med. Wochenschr. Bd. 68, S. 297. 1921.
— Über die Serumkonzentration und die Viscosität des Blutes bei der Basedowschen Krankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 175. 1922.
— Schilddrüse und Darmbewegung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 1. 1923.
— Zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 80. 1923.
Dieterle: Die Athyreosis, unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 184, S. 56. 1906.
Dott: An investigation into the functions of the pituitary and thyroid glands. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 13, p. 241. 1923.
Dubois: Metabolism in exophthalmic goiter. Arch. of internal med. Vol. 17, p. 915. 1916. (Zit. nach Rowe.)
van Dyke: A study of the distribution of iodine between cells and colloid in the thyroid gland. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 325. 1921.
— A study to the distribution of iodine between cells and colloids in the thyroid gland. III. Americ. journ. of physiol. Vol. 56, p. 168. 1921.
Ehrström: Über die Bedingungen einer gestörten Funktion der Hormone. Klin. Wochenschrift. Bd. 3, S. 769. 1924.
Eiger: Experimentelle Studien über die Schilddrüse. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67, S. 253 u. 265. 1917.
— Neues Verfahren zur Herstellung und Isolierung der inneren Sekretion der Schilddrüse sowie auch der inneren Sekretion aller lebenden und überlebenden Drüsen und Organe. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 32, S. 64. 1918.
— Zur experimentellen Methodik der Untersuchung der vollständig isolierten überlebenden Drüsen und Organe. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 33, S. 149. 1919.
v. Eiselsberg: Über Wachstumsstörungen bei Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 49, S. 207. 1895.
— Die Krankheiten der Schilddrüsen. Deutsche Chirurgie 1901.
— Zur Lehre von der Schilddrüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 153, S. 1. 1898.
Emery jr.: The blood in myxoedema. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 165, p. 577. 1923.
Eppinger: Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin: Julius Springer 1917.
— Regeneration und Schilddrüsenfunktion. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31, S. 12. 1919.
— Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920.
— Falta und Rudinger: Über den Einfluß der Schilddrüse auf Stoffwechsel und Nervensystem. Verhandl. d. 25. Kongr. f. inn. Med. 1908. S. 352.
— — — Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. I. Mitt. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66, S. 1. 1908.
— — — Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. II. Mitt. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67, S. 380. 1909.
Erdheim: I. Über Schilddrüsenaplasie. II. Geschwülste des Ductus thyreoglossus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35, S. 366. 1904.
Esser: Blut und Knochenmark nach Ausfall der Schilddrüsenfunktion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 89, S. 576. 1907.
Ewald: Die Erkrankungen der Schilddrüse. Wien und Leipzig 1909.
— Die verschiedenen Arten der Entfettungskuren und ihr Wert. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Bd. 10, S. 449. 1913.
Fleckseder: Über die Beziehungen zwischen Typhus und Schilddrüse. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 35, S. 34. 1922.
Fonio: Über den Einfluß von Basedowstruma- und Kolloidstrumapräparaten und Thyreoidin auf den Stickstoffwechsel und auf das Blutbild von Myxödem unter Berücksichtigung ihres Jodgehalts. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 24, S. 123. 1912.
Fraenkel, Manfred: Beziehung zwischen Schilddrüse und Genitale bei beiden Geschlechtern. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 50, S. 108. 1924.

Frazier and Adler: Observations on the basal metabolism estimations in the goiter clinic of the university hospital. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 162, p. 10. 1921.
Frey, W. v. und Ernst Stahnke: Untersuchungen über die Verwertbarkeit des Viscositätsfaktors zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1742. 1923.
Frowein: Über den Einfluß des Thyreoidins auf die Blutviscosität und Serumkonzentration bei Gesunden. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 24, S. 162. 1921.
Fürth und Lieben: Colorimetrische Untersuchungen über das Tryptophan. Biochem. Zeitschr. Bd. 122, S. 58. 1921.
Fujimaki und Hildebrandt: Über den Einfluß von Thyroxin auf die Diurese. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 102, S. 226. 1924.
Fulton: The controlling factors in amphibian metaphosis: A review. Endocrinology Vol. 5, p. 67. 1921.
Garibaldi, A.: Thyroide et immunité acquise. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 15. 1920.
Garnier et Bloch: L'épreuve de Goetsch. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 37, p. 1137. 1921.
Gellhorn: Schilddrüse und Nitrilvergiftung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 571. 1923.
Ghedini: Experimentelle und klinische Beiträge zur Acetonitrilreaktion mit besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose bei Morbus Basedow. Wien. klin. Wochenschrift. Bd. 24, S. 736. 1911.
Gley: Die Lehre von der inneren Sekretion. Bern und Leipzig: Ernst Bircher 1920.
Glusmann: Einfluß der Entfernung von Drüsen mit innerer Sekretion auf die Antikörperbildung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 102, S. 428. 1924.
Goetsch: Recent advances in the diagnosis and treatment of thyroid disease based on the use of the epinephrin hypersensitiveness test. New York state journ. of med. Vol. 20, p. 282. 1920.
– Studies on disordres of the thyroid glandula hypersensitiveness test withe especial reference to „diffuse adenomatosis" of the thyroid gland. Endocrinology Vol. 4, p. 389. 1920.
– The exactly diagnosis and treatment of hyperthyroidism. New York med. journ. a. med. record Vol. 115, p. 327. 1922.
– Studies on disordres of the thyroid gland. III. Endocrinology Vol. 6, p. 59. 1922.
Goldscheider: Über Basedowsche Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 335. 1923.
Goodpasture: The influence of thyroid products on the production of myocardial necrosis. Journ. of exp. med. Vol. 34, p. 407. 1921.
Gottlieb: Über die Wirkung von Schilddrüsenpräparaten an thyreoidektomierten Hunden. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 22, S. 235. 1896.
Gozzi: Contributo allo studio della fisiopatologia dell apparato tiroparatiroideo. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 29, S. 273. 1912.
Grafe, E.: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoffwechsels und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: J. F. Bergmann 1923 und Asher-Spiro: Ergebn. d. Physiol. Bd. 21, 2. Abt.
– und v. Redwitz: Zur Rolle der Schilddrüse für die Wärmeregulation und den Fieberstoffwechsel. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 119, S. 125. 1922.
– – Über den Einfluß ausgedehnter Strumaresektionen auf den Gesamtstoffwechsel beim Menschen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36, S. 215. 1923.
– und Wallersteiner: Das Verhalten von Gesamtstoffwechsel und Eiweißumsatz bei Carcinomatösen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 61, S. 388. 1914.
Gray, M.: Character of the blood-clot in the thyreoidectomized adult opossum. Americ. journ. of physiol. Vol. 68, p. 149. 1924.
Gregor: Über die Unschädlichkeit der Verfütterung großer Mengen von Thyreoidea an Kinder. Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 1, S. 318. 1903.
Grimmer: Beiträge zur Kenntnis der Milch schilddrüsenloser Ziegen. Biochem. Zeitschr. Bd. 88, S. 43. 1918.
Groebbels: Unzureichende Ernährung und Hormonwirkung. 1. Mitt. Zeitschr. f. Biol. Bd. 75, S. 91. 1922.

Grote: Zur Feststellung der Über- und Unterfunktionen der Schilddrüse. Verein der Ärzte in Halle a. S. Sitzung vom 13. Dez. 1922. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 470. 1923.
Grunenberg: Über den Erregungszustand des vegetativen Nervensystems beim M. Basedowii und den Hyperthyreosen und seine Beeinflussung durch die operative Behandlung. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 47, S. 648. 1921.
Gudernatsch: Feeding experiments on tadpoles. I. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 35, S. 456. 1912.
— Feeding experiments on tadpoles. II. Americ. journ. of anat. Vol. 15, p. 431. 1914.
Gyotoku: On the amounts of enzymes in duodenal fluid in Graves disease. Japan. med. world Vol. 2, p. 339. 1922.
Halpenny and Thompson: On the relationship between the thyroid and parathyroids. Anat. Anz. Bd. 34, S. 376. 1909.
Hamilton: Thyroidism complicated by heart failure. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 1771. 1923.
Hammett: Studies of the thyroid apparatus. II. Americ. journ. of physiol. Vol. 56, p. 380. 1921.
— Studies on the thyroid apparatus. Americ. journ. of physiol. Vol. 56, p. 386. 1921.
— Studies on the thyroid apparatus. X. Americ. journ. of physiol. Vol. 64, p. 467. 1923.
Harries: The influence of intestinal bacteria upon the thyroid gland. Brit. med. journ. 3248, p. 553. 1923.
Harris: The pulse pressure in exophthalmic goiter. Brit. med. journ. 3250, p. 630. 1924.
— and Benedict: A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institution' Washington 1919.
— — Biometric standards for energy requirements. The scientific monthly. VIII. 1919.
Hart: Zum Wesen und Wirken der endokrinen Drüsen. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 58, S. 533. 1921.
— Beiträge zur biologischen Bedeutung der innersekretorischen Organe. I. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196, S. 127. 1922.
— Beiträge zur biologischen Bedeutung der innersekretorischen Organe. II. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196, S. 151. 1922.
Hari, Paul: Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 176, S. 123. 1919.
Hartley: Some errors in the development of the thyroid gland. Surg., gynecol. a. obstetr. Vol. 35, p. 543. 1922.
Harvier: Malattia di Basedow familiare ed ereditaria nel bambino. Boll. d. clin. Vol. 37. p. 26. 1920.
Hashimoto: The heart in the experimental hyperthyroidism. Endocrinology Vol. 5. p. 79. 1921.
Hausleiter: Über den Gaswechsel verschiedener Formen von Fettsucht und seine Beeinflussung durch Nahrungsaufnahme, Arbeit und Arzneimittel. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 17, S. 413. 1915.
Hektoen, Carlson and Schulhof: The precipitin reaction of thyroglobulin. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 386 and Vol. 81, p. 86. 1923.
Hellwig: Die diffuse Kolloidstruma. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32, S. 508. 1920.
— Die diffuse Kolloidstruma, Bau und funktionelle Bedeutung. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 47, S. 324. 1921.
— Die Hyperthyreosen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 48, S. 420. 1922.
— Die Hyperthyreosen leichteren Grades. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 125, S. 75. 1922.
— und Neuschloß: Zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1988. 1922.
Hertoghe: De l'hypothyroidie bénigne chronique. Nouvelle iconographie de la Salpêtrière. Tom. 12, p. 261. 1899.
Herzfeld: Zur Magensekretion bei M. Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 1436. 1923.

Herzfeld und Klinger: Zur Funktion der Schilddrüse. Münch. med. Wochenschr. Bd. 65, S. 647. 1918.
– – Zur Chemie des Schilddrüsensekrets. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 27.
– – Untersuchungen über den Jodgehalt der Schilddrüse. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 52, S. 724. 1922.
Hildebrandt: Über die chemische Wärmeregulation schilddrüsenloser Ratten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90, S. 330. 1921.
Heß, Fr. O.: Neue Untersuchungen über die Adrenalinempfindlichkeit beim Menschen. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924. S. 262.
Hill: The value of basal metabolism estimations in cases with lowered metabolism. California state journ. of med. Vol. 19, p. 363. 1921.
Hinz, Curt: Kriegsernährung und Hypothyreoidismus. Med. Klinik Bd. 16, S. 313. 1920.
Hirsch: Referat über die innere Sekretion. Handbuch der Biochemie von Oppenheimer Bd. 3, S. 271. 1909 und Bd. $4._2$. 1910.
– und Blumenfeldt: Innere Sekretion und Gesamtstoffumsatz des wachsenden Organismus. Vers. aus dem Jahre 1914. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 19, S. 494. 1918.
Hoennicke: Diskussion zu Kraus' und Kochers Referaten. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1906. S. 108.
Hofmeister: Zur Physiologie der Schilddrüse. Fortschr. d. Med. Bd. 10, S. 81 u. 121. 1892.
– Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 11, S. 441. 1894.
– Zur Frage nach den Folgezuständen bei Schilddrüsenexstirpation. Dtsch. med. Wochenschrift. Bd. 22, S. 354. 1896.
Hofstätter: Über die Rolle der Hypophyse beim Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31, S. 102. 1919.
Holler: Zur Klinik der Beeinflussung der Hämatopoese durch die Schilddrüse. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 36, S. 23. 1923.
Holmgreen: Über den Einfluß der Basedowschen Krankheit und verwandter Zustände auf das Längenwachstum. Nord. med. Arch. Bd. 2, H. 2–4. 1909 und H. 1–2. 1910.
– Diagnose, Prognose und Behandlung der Basedowschen Krankheit. Nordisk bibliotek f. terapi Bd. 3, S. 5. 1922.
Holst, Johan: Über die pathogenetische Bedeutung der Veränderungen im Nervensystem beim M. Basedowii. Acta med. scandinav. Bd. 58, S. 396. 1923.
Horsley: Die Funktion der Schilddrüse. Virchow-Festschrift 1891. Brit. med. journ. Vol. 1, p. 287. 1890.
Houssay et Sordelli: Sensibilité des animaux éthyroidés envers les toxines et le bacille diphthérique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 85, p. 677. 1921.
– – Thyroide et anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 354. 1923.
Huguenin: De l'éosinophilie dans l'hypothyroidisme. Schweiz. Rundschau f. Med. Bd. 12, S. 809. 1912.
Hunt, R.: Influence of thyreoid feeding and of various foods and of small amounts of food upon poisoning by acetonitril. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York journ. of biol. chem. Vol. 1, p. 33. Oct. 1905.
– The probable demonstration of thyreoid secretion in the blood in exophthalmic goiter. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 49, p. 240. 1907.
– The relation of iodin to the thyroid gland. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 49, p. 1323. 1907.
– Experiments to the relation of the thyroid to diet. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 57, p. 1032. 1911.
– The acetonitril test for the thyroid and of some alterations of metabolism. Americ. journ. of physiol. Vol. 63, p. 257. 1923.
Hutchinson: The chemistry of the thyroid gland and the nature of its active constituent. Journ. of physiol. Vol. 20. 1896 and Vol. 23. 1898.
Huxley: Ductless glands and development. Journ. of heredity Vol. 13, p. 349. 1922 and Vol. 14, p. 3. 1923.

Hyman and Kessel: Studies of exophthalmic goiter and the involuntary nervous system. X. Arch. of surg. Vol. 8, p. 149. 1924.
Isenschmid: Über die Beteiligung der Schilddrüse an der Wärmeregulation. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 98, S. 221. 1923.
Iscovesco: Les lipoides du corps thyroide. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 65. 1908.
— Le lipoid exophthalmisant de la thyroide. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 69. 1910.
— Action physiologique en particulier sur la croissance d'un lipoide extrait de la thyroide. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 75. 1913.
Jänsch: Über psycho-physische Konstitutionstypen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 68, S. 1101. 1921.
Jarisch: Über die Wirkung der Schilddrüse auf Kaulquappen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 179, S. 159. 1920.
Jeandelice, Lucien et Parisot: Modifications du poids du thymus après la thyroidektomie chez le lapin. Cpt. rends. des séances de la soc. de biol. Tom. 66, p. 642. 1909.
Jelges: Untersuchungen über die Reaktion des vegetativen Nervensystems auf Adrenalin, Pilocarpin, Atropin bei verschiedenen Krankheiten des Menschen. Inaug.-Diss. Hamburg 1923.
Jensen: Recherches sur la provocation artifielle de la metamorphose chez les batraciens et notamment chez l'axolotte. Mesure biologique d'efficacité des préparations thyroides. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 315. 1920.
— La glande thyroide et les anomalies de métamorphose chez les anoures. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 948. 1920.
— Über Standarsierung von Thyreoideapräparaten vermittels Axolotlen. Hospitalstidende Bd. 63, S. 505. 1920.
— Métamorphose provoquée par l'injection de préparations thyroidiennes et de thyroxine (Kendall) à des Axolotts ayant subi la thyroidectomie. Toxicité élevée des combinaisons iodées dans le cas d'animaux thyroidectomisés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 85, p. 391. 1921.
Jolin: Über den Jodgehalt der menschlichen Schilddrüse. Schweden. Upsala läkareförenings forhandl. Suppl.-Bd. 20. Hammarsten-Festschr. 1906. Nr. 8. Ref. Biochem. Zentralbl. Bd. 5.
Jones: A demonstration of the technique followed in the determination of the basal metabolism rate-indirect method using the benedict portable unit. New Orleans med. a. surg. journ. Vol. 73, p. 262. 1921.
Kahn: Zur Frage der Wirkung von Schilddrüse und Thymus auf Froschlarven. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 163, S. 384. 1916.
— und Potthoff: Über die Wirkung von Organen mit innerer Sekretion auf Kaulquappen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 434. 1922.
Kaplan: Endocrine tropisms. Thyrotropisms. New York med. journ. a. med. record Vol. 111, p. 275. 1920.
Kaufmann: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 6. Aufl. Berlin: G. Reimer 1911.
Kay: A study of one hundred cases diagnosed as hyperthyroidism. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 2149. 1922.
Kendall: The chemical and physiologic nature of the active consistuent of the thyroid. Med. clin. of North America Vol. 3, p. 583. 1919. (Zit. nach Rowe.)
— Chemistry of the thyroid secretion. The Harvey Lectures Ser. XV, p. 40. 1919/1920.
— Thyroxin. Proc. of the acad. of natural sciences of Philadelphia Vol. 23, p. 48. 1921.
— The chemistry and the pharmacologic action of thyroxin. Ann. of clin. med. Vol. 1, p. 256. 1923.
Képinow: Glande thyroide et anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 846. 1923.
— und Metalnikow: Glande thyroide et sensibilité des animaux tuberculeux envers la tuberculine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 210. 1922.
Kessel and Hyman: Studies of Graves' syndrome and the involantary nervous system I and II. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 165, p. 387 and 513. 1923.

Kessel, Lieb, Hyman: A study of exophthalmic goiter and the involontary nervous system. IX. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 1213. 1922.
– – – and Laude: Studies of exophthalmic goiter and the involontary nervous system. III. Arch. of internal med. Vol. 31, p. 433. 1923.
Kestner: Innere Sekretion. Bukarest 1918.
King: The gas exchange in diseases of the thyroid gland. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 34, p. 304. 1923.
Klinger: Über den Antagonismus von Schilddrüse und Milz. Biochem. Zeitschr. Bd. 92, S. 376. 1918.
Klose: Die akuten Entzündungen des Kropfes; Art, Verlauf und chirurgische Behandlung. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 57, S. 202. 1920.
– Experimentelle Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 95, S. 649. 1911.
– Die Basedowsche Krankheit. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10, S. 167. 1913.
– und Hellwig: Ist die Resektion des Cervicalsympathicus eine zielbewußte Basedowoperation? Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 627. 1923.
– Lampe und Liesegang: Die Basedowsche Krankheit, eine chirurgisch-experimentelle und biologische Studie. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 77, S. 601. 1912.
Knaus: Zur Korrelation zwischen Thyreoidea und dem weiblichen Genitale. Münch. med. Wochenschr. Bd. 70, S. 669. 1923.
– Zur Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft. Arch. f. Gynäkol. Bd. 119, S. 459. 1923.
Knipping H. W.: Ein einfacher Apparat zur exakten Gasstoffwechseluntersuchung in der Klinik und ärztlichen Praxis. Münch. med. Wochenschr. Bd. 71, S. 553. 1924.
– Über die Vereinfachung der klinischen Gasstoffwechseluntersuchung. Münch. med. Wochenschr. Bd, 71, S. 1169. 1924.
– Beitrag zur Technik der Gasstoffwechseluntersuchung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 71, S. 1539. 1924.
– Ein einfacher Apparat zur exakten Gasstoffwechselbestimmung. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 41, S. 363. 1924.
Kocher, A.: Über die Wirkung von Schilddrüsenpräparaten auf Schilddrüsenkranke. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 29, S. 309. 1917.
– Über die Ausscheidung des Jods im menschlichen Harn und ihre Beziehung zum Jodgehalt und zur Verkleinerung der Strumen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 14, S. 359. 1905.
– Morbus Basedowii. In Kraus - Brugsch: Spezielle Pathologie und Therapie Bd. 1, S. 751. 1919.
– Th.: Über Jodbasedow. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 92, S. 1166. 1910.
Koopmann: Technique of complement fixation reaction in Basedow disease. Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 21, p. 56. 1921.
Kottmann: Kolloidchemische Untersuchungen über Schilddrüsenprobleme. Nebst einer neuen serologischen Untersuchungsmethodik. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 50, S. 644. 1920.
Kowitz: Die Bedeutung der Bestimmung des respiratorischen Stoffwechsels für die Thyreoidintherapie. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. S. 340.
– Experimentelle Untersuchungen zu dem Problem der Schilddrüsenfunktion. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 457. 1923.
– Über Beobachtungen der Einwirkung chirurgischer Therapie auf die Funktion der Schilddrüse. Klin. Wochenschr. Bd. 3, S. 2242. 1924.
– In Brauer, Schröder, Blumenfeld: Handbuch der Tuberkulose. 3. Aufl. Bd. 3, S. 777. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1923.
Kranz: Innere Sekretion in Beziehung zur Kieferbildung und Zahnentwicklung. Dtsch. Zahnheilk. Bd. 32. 1914.
Kraus: Referat über die Pathologie der Schilddrüse. 23. Kongr. f. inn. Med. München 1906. S. 23–137.
– E. J.: Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse des Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 218, S. 107. 1914.

Kraus, Erik: Zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 247, S. 421. 1923.
— F.: Pathologie der Schilddrüse, der Beischilddrüsen, des Hirnanhangs und dessen Wechselwirkung. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 39, S. 1921 und 1972. 1913.
— und Friedenthal: Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 45, S. 1709. 1908.
Kräuter, Rich.: Schilddrüse und essentielle Uterusblutungen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, S. 1601. 1922.
Krecke: Über die Häufigkeit und Diagnose der durch Hypersekretion der Schilddrüse bedingten Störungen (Thyreosen). Münch. med. Wochenschr. Bd. 58, S. 1601. 1911.
Krehl: Pathologische Physiologie. 10. Aufl. Leipzig: Vogel 1920.
Krogh: Ein Respirationsapparat zur klinischen Bestimmung des Energieumsatzes des Menschen. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 35, S. 290. 1922.
Labbé: Action du corps thyroide et des glandes parathyroides sur les échanges respiratoires. Ann. de méd. Tom. 9, p. 264. 1921.
— et Lambru: L'épreuve de l'injection d'adrénaline dans la maladie de Basedow. Ann. de méd. Tom. 14, p. 423. 1923.
Lahey: Review of another Years work in thyroid disease. Endocrinology Vol. 8, p. 365. 1924.
— and Jordan: Basal metabolism. as an index of treatment in disease of the thyroid. Boston med. a. surg. journ. Vol. 184, p. 348. 1921.
Langendorff: Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Suppl. zur physiol. Abt. S. 219. 1889.
— Ältere und neuere Ansichten über die Schilddrüse. Biol. Zentralbl. Bd. 9, S. 426—460. 1889.
Lanzenberg et Képinow: Glande thyroide et anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 86, p. 204. 1922.
Larson: Further evidence on the functional correlation of the hypophysis and the thyroid. Americ. journ. of physiol. Vol. 53, p. 89. 1920.
Lawrence: Observations upon ductless gland therapy. Boston med. a. surg. journ. Vol. 183, p. 160. 1920.
Leichtenstern und Wendelstadt: Über Myxödem und über Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 20, S. 932 u. 934. 1894.
Lemon and Moersch: Basal metabolism and vital capacity. Arch. of internal med. Vol. 33, p. 130. 1924.
Leriche: De quelques effects de la sympathectomie perithyroidienne supérieure. Lyon chirurg. Tom. 17, p. 109. 1920.
Leschke: Die endokrinen Drüsen. Beitr. z. d. Verdauungs- u. Stoffwechsel-Krankh. Bd. 6, H. 6. 1920.
Lichtwitz: Schilddrüse, Ödem und Diurese. Therapeut. Monatsh. Bd. 31, S. 339. 1917.
Lieb, Hyman, Kessel: A study of exophthalmic goiter and the involantary nervous system. VIII. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 1099. 1922.
Liebesny: Die klinische Bedeutung der Gaswechseluntersuchung beim Menschen. Med. Klinik Bd. 18, S. 628. 1922.
— und Schwarz: Beiträge zur Pathologie des respiratorischen Gaswechsels. I. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 35, S. 879.
Lim: The histology of tadpoles fed with thyroid. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 12, p. 303. 1920.
Livini: Gli organi a secrezioni interna nel periodo embrionall e fetale nell' uomo. Arch. ital. di anat. e di embriol. Vol. 18, p. 522. 1922.
Löffler: Innere Sekretion und Nervensystem. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 8, S. 163. 1921.
Loewy und Zondek: Morbus Basedowii und Jodtherapie. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 47, S. 1387. 1921.
Lucien et Parisot: Modifications du poid de la thyroide après la thymectomie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 66, p. 406. 1909.
Lyon: The influence of the thyroid gland on the response to adrenaline. Brit. med. journ. 3258, p. 966. 1923.

Macco: La perspiratio insensibilis in diversi stati morbosi. Ann. di clin. med. Vol. 11, p. 165. 1921.
Magnus - Levy: Über die Größe des respiratorischen Gasstoffwechsels unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 55, S. 1. 1894.
– Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyreoidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 32, S. 650. 1895.
– Über Aufgaben und Bedeutung von Respirationsversuchen für die Pathologie des Stoffwechsels. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33, S. 258. 1897.
– Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33, S. 269. 1897.
– In Noorden: Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. Bd. 2, S. 323. Berlin: August Hirschwald 1907.
Mansfeld und Müller: Die Ursache der gesteigerten Stickstoffausscheidung infolge Sauerstoffmangels. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 143, S. 157. 1911.
– und Pap: Über das Wesen der chemischen Wärmeregulation. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 184, S. 281. 1920.
Marañon: Le facteur émotionnel dans la pathogénèse des états hyperthyroidiens. Ann. de méd. Tom. 9, p. 81. 1921.
Marinesco et Minea: Nouvelles recherches sur l'influence qu'exerce l'ablation du corps thyroide sur la dégénérescence et la régénérescence des nerfs. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 68, p. 188. 1910.
Mayerle: Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei künstlichem Hyperthyreoidismus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71, S. 71. 1910.
Mayo: Adenoma with hyperthyreoidism. Ann. of surg. Vol. 72, p. 134. 1920.
Means: The basal metabolism in exophthalmic goiter. Arch. of internal med. Vol. 24, p. 404. 1919. (Zit. nach Rowe.)
– Hyperthyroidism. Toxic goiter. Med. clin. of North America Vol. 3, p. 1077. 1920.
– Determination of the basal metabolism as a method of diagnosis and as a guide to treatment. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 77, p. 347. 1921.
– and Aub: Der Basalstoffwechsel bei der Basedowschen Krankheit. Arch. of internal med. Chicago. Vol. 25, Nr. 6. 1919. Ref. Münch. med. Wochenschr. Bd. 67, S. 792. 1920.
– and Burgess: The basal metabolism in nontoxic goiter and in borderline thyroid. cases. Arch. of internal med. Vol. 30, p. 507. 1922.
Melchior, Ed.: Über den heutigen Stand des Basedowproblems in Theorie und Praxis. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 58, S. 1453 u. 1500 1921.
Mellanby, E and M.: The experimental production of thyroid hyperplasia in dogs. Journ. of physiol. Vol. 55, VII–VIII. 1921.
– – The application of the results obtained in experiments on the hyperplasia of dogs' thyroids to the treatment of exophthalmic goiter. Journ. of physiol. Vol. 55, X. 1921.
Meyer - Bisch, R.: Über den Einfluß des Thyreoidins auf den Wasserhaushalt und auf den Schwefelsäuregehalt der Ödemflüssigkeit. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 424. 1923.
Millet and Bowen: Clinical studies in functional disturbances. New York state journ. of med. Vol. 23, p. 94. 1923.
Minot and Means: The metabolism-pulse ratio in exophthalmic goiter and in leucemia. Arch. of internal med. Vol. 33, p. 576. 1924.
Miura: The effects of thyroid, thyroxin and other iodine compounds upon the acetonitrile tests. Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 7, p. 349. 1922.
Minea und Stoeltzner: Ist das Jod ein notwendiger Bestandteil der normalen Schilddrüse? Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 45, S. 83. 1897.
Morris: Value of the alimentary test in the diagnosis of mild hyperthyroidism. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 76, p. 1566. 1921.
– Witter and Weiß: An unusual sensitiving action of thyroid substance on the effect of epinephrin in man. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 21, p. 149. 1924.
Moussu: Recherches sur les fonctions thyroidienne et parathyroidienne. Paris 1887.
– Effets de la thyroidectomie chez nos animaux domestiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 271. 1892.

Müller, Franz: Quantitative Bestimmung des Gasstoffwechsels des Zuntz-Geppertschen Apparates. Abderhalden: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. IV. 10, S. 235.
— Friedr.: Beiträge zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 51, S. 335. 1893.
— Einige Fragen des Stoffwechsels und der Ernährung. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Bd. 272 (Inn. Med. Nr. 80), S. 417. 1900—1903.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. Berlin: Julius Springer 1923.
Nardelli: Importanza di un nuovo metodo per la ricerca dello iodio nelle tiroide. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Vol. 10, p. 207. 1911.
Neumeister: Lehrbuch der physiologischen Chemie 1897. S. 520.
Neuschloß: Physicochemische Beiträge zur funktionellen Diagnostik der Schilddrüse. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. S. 380.
Nobel und Rosenblüth: Thyreoidinstudien an myxödematösen Kindern. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 38, S. 254. 1924.
Notkin: Über die Wirksamkeit des Thyrojodins bei der Kachexia thyreopriva. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 9, S. 980. 1896.
— Zur Schilddrüsenphysiologie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 144, Suppl., S. 224. 1896.
Notthaft, A. v.: Ein Fall von artifiziellem akutem thyreogenem Morbus Basedowii. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 19, S. 353. 1895.
Orator: Neue Gesichtspunkte in der Beurteilung der pharmakodynamischen Funktionsprüfung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36, S. 420. 1923.
Orgler: Über den Einfluß von Schilddrüsendarreichung auf den Stickstoffwechsel von Kindern. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 5, S. 1. 1909.
Ossokin: Zur Frage der Innervation der Glandula thyreoidea. Zeitschr. f. Biol. Bd. 63. S. 443. 1914.
Oswald: Neue Beiträge zur Kenntnis der Bindung des Jods im Jodthyreoglobulin. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 115. 1909.
— II. Mitt. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 263. 1910.
— Die Eiweißkörper der Schilddrüse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27, S. 14. 1899.
— Die Schilddrüse und ihre Rolle in der Pathologie. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte Bd. 43, S. 675. 1913.
— Zur Theorie des Basedow. Münch. med. Wochenschr. Bd. 62, S. 907. 1915.
— Die Schilddrüse, ihre Physiologie und Pathologie. Leipzig: Veit u. Co. 1916.
— Über die Wirkung der Schilddrüse auf den Blutkreislauf. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 164, S. 506. 1916 und II. Mitt. Bd. 166, S. 169. 1917.
— Die Beziehungen der Schilddrüse zum Blutkreislauf und zu dessen Nervenapparat. (Vorl. Mitt.) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 30, S. 509. 1916.
Paladino, R.: Untersuchungen über einige Veränderungen des Stoffwechsels bei Tieren nach Exstirpation der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 50, S. 497. 1913.
Parisot et Richard: Reactions organiques aux extraits thyroidiens dans les troubles de la fonction thyroidienne, „le signe de la thyroide". Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tom. 38, p. 806. 1922.
Parreira: Sur quelques modifications structurales de la glande thyroide dans l'hypertrophie compensatrice. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 1193. 1920.
Pawlowsky: Hyperthyreoidismus und Regeneration. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 99, S. 620. 1923.
Peabody, Sturgis, Tompkins, Wearn: Epinephrin hypersensitiveness and its relation to hyperthyroidism. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 161, p. 508. 1921.
Pearce, Louise and van Allen: Effects of operative interference with the endocrines on the growth and malignancy of a transplanted tumor of the rabbit. Transact. of the assoc. of Americ. physic. Vol. 38, p. 315. 1924.

Pedotti, F. und M. Branovacky: Über vergleichende Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion mittels der direkten Bestimmung des Gaswechsels und der Untersuchung des Blutes im Asherschen Rattenexperiment. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 53, S. 516. 1923.

Peillon: Über den Einfluß parenteral einverleibter Schilddrüsenpräparate auf den Stoffwechsel und das Blutbild Myxödemkranker. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 29, S. 245. 1917.

Perl: Über inkomplette Formen des Myxödems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 71, S. 268. 1921.

Petersen, H'Doubler, Levison and Laibe: The Kottmann reaction for thyroid activity. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, p. 102. 1922.

— — — — Studies in the Kottmann reaction for thyroid activity. Arch. of internal med. Vol. 30, p. 386. 1922.

— and Walter: Basal metabolism and ideal weight and pulse rations. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, p. 341. 1922.

Pfeiffer: Über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf die Wärmeregulation des Meerschweinchens. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 98, S. 253. 1923.

Pick und Pineles: Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 7, S. 518. 1909/1910.

Pickard: The clinical value of basal metabolism determination. Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 7, p. 669. 1922.

Pineles: Über Thyreoaplasie (kongenitales Myxödem) und infantiles Myxödem. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 15, S. 1129. 1902.

Pistocchi: I fenomeni di ipersensibilità nell' atireosi e nell' ipertireosi sperimentali. Sperimentale Vol. 78, p. 105. 1924.

Plummer: Interrelationship of function of the thyroid gland and of its active agent, thyroxin, in the tissues of the body. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 77, p. 243. 1921.

Prior, Guy P. N.: Some mental cases with endocrine considerations. Journ. of mental science Vol. 66, Nr. 272, p. 23—46. 1920.

Proescher and Diller: A fatal case of tetany with autopsy findings showing hemorrhages in the parathyroid glands. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 143, p. 696. 1912.

Pugliese: Zur Lehre von der Schilddrüse. Zit. nach H. Munk. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 150, S. 271. 1897.

— Wirkung von Thyreoideapräparaten nach Exstirpation der Schilddrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 72, S. 305. 1898.

Quervain, F. de: Zur pathologischen Physiologie der verschiedenen Kropfarten und ihre Einwirkung auf das biologische Verhalten des Blutes. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 53, S. 10. 1923.

Rabinowitsch: The vital capacity in hyperthyreoidism with a study of the import of posture. Arch. of internal med. Vol. 31, p. 910. 1923.

Rahe, Moore, Rogers, Fawcett, Babe: The nerve control of the thyroid gland. Americ. journ. of physiol. Vol. 34, p. 72. 1914.

Read, L. Marion: Correlation of basal metabolic rate with pulse rate and pulse pressure. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, p. 1887. 1922.

Redisch: Neue Beobachtungen mit dem Capillarmikroskop. Klin. Wochenschr. Bd. 3, S. 2235. 1924.

Reinhard, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des Halssympathicus zur Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 180, S. 170. 1923.

— Die Sympathicus-Ganglionexstirpation bei M. Basedowii. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 180, S. 177. 1923.

Rhinehart: The nerves of the thyroid and parathyroid bodies. Americ. journ. of anat. Vol. 13, p. 91. 1912.

Rogoff: Note on the question whether active thyroid material is detectable in the blood in enophthalmie goiter. Quart. journ. of experiment. physiol. Vol. 14. p. 217. 1924.

Rogoff and Goldblatt: Attempt to detect thyroid secretion in blood obtained from the gland of individuals with exophthalmic goiter and other conditions involving the thyroid. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 17, p. 473. 1921.
Rogowitsch: Veränderungen der Hypophysis nach Entfernung der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 4, S. 453. 1889.
Romeis: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. I. Der Einfluß verschiedener Ernährung auf die Regeneration bei Kaulquappen. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 37, S. 183. 1913.
— II. Einfluß von Thyreoidea- und Thymusfütterung auf das Wachstum, die Entwicklung und die Regeneration von Anurenlarven. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen. Bd. 40, S. 571. 1914.
— III. Biologische Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Thyreoideapräparate. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 4, S. 379. 1916.
— IV. Die Beeinflussung sehr früher Entwicklungsstadien von Rana temporaria durch Schilddrüsensubstanz. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 5, S. 99. 1916.
— V. Die Beeinflussung von Wachstum und Entwicklung durch Fett-, Lipoid- und Eiweißstoffe sowie eiweißfreie Extrakte der Schilddrüse und der Thymus. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 6, S. 101. 1918.
— VI. Weitere Versuche über den Einfluß von Fett und Lipoidsubstanzen sowie von enteiweißten Extrakten der Schilddrüse auf Entwicklung und Wachstum. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 173, S. 422. 1919.
— Versuche zur Isolierung des Schilddrüsenhormons. I. u. II. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 50, S. 410. 1922 und Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 97. 1922.
— Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins. I. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 135, S. 85. 1923.
— Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins. II. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 141, S. 121. 1923.
— Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins. III. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 141, S. 500. 1923.
— Histologische Untersuchungen zur Analyse der Wirkung der Schilddrüsenfütterung auf Froschlarven. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 98, S. 579. 1923 und Bd. 101, S. 382. 1924.
Roos: Über die Wirkung des Jodothyrin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22. 1896.
— Untersuchungen über die Schilddrüse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 28, S. 40. 1898.
Roth: Respirationsstoffwechselversuche an röntgenbehandelten Basedowkranken. Wien. Arch. f. klin. Med. Bd. 3, S. 367. 1922.
Rovinsky: Zur Frage über den Einfluß der Thyroidektomie und der Kastration auf den Gaswechsel und den N-Stoffwechsel bei Tieren. Diss. Petersburg 1913. (Zit. nach Biedl.)
Rowe: Basal metabolism in thyreoid disease as an aid to diagnosis and treatment, with notes on the utility of the modified Tissit apparatus. California state journ. of med. Vol. 18, p. 332. 1920.
— The value of basal metabolism studies in the diagnosis and treatment of thyroid diseases. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 162, p. 187. 1921.
Rubner: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig und Wien 1902.
Rudinger: Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 2, S. 221. 1909.
Russell, Millet and Bowen: Clinical studies in functional disturbances. I. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 162, p. 790. 1921.
Sainton et Schulmann: Sur la valeur du test de Bram a la quinine comme moyen de diagnostic du goitre exophthalmique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 37, p. 1304. 1921.
— — La respiration des basedowiens. Ann. de méd. Tom. 12, p. 173. 1922.
Salomon: Gaswechseluntersuchungen bei Morbus Basedowii. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 41, S. 635. 1904.

Sandiford, Irene: The basal metabolic rate in exophthalmic goitre (1917 cases) with a brief description of the technic used at the Mayo clinic. Endocrinology Vol. 4, p. 71. 1920.

Sandström: Om em neg körtel hös menniskan och atskilliga doggdur. Upsala läkareförenings forhandl. Bd. 15. 1880. — Über eine neue Drüse beim Menschen und bei verschiedenen Säugetieren. Ref. Schmidts Jahrbücher Bd. 187, S. 115. 1880.

Schenk: Über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung des Wärmehaushalts. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 92, S. 1. 1922.

Schiff, M.: Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg 1859.

— Bericht über eine Versuchsreihe, betreffend die Wirkungen der Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18, S. 25. 1884.

Schilder: Über Mißbildungen der Schilddrüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 203, S. 246. 1911.

Schmid, E.: Der Sekretionsvorgang in der Schilddrüse. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 47, S. 181. 1896.

Schmidt, Ernst O.: Über den Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33, S. 512. 1921.

Schneider: Zur Frage nach der Wirkung der Exstirpation der Sexual- und Schilddrüsen auf den Gas- und Stoffwechsel beim Weibchen. Diss. Petersburg 1914. (Zit. nach Biedl.)

Schöndorff: Über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 67, S. 395. 1897.

Scholz, Wilh.: Myxödem. In Kraus - Brugsch: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. 1, S. 533. Berlin 1919.

Schulze, Werner: Versuche über den Einfluß endokriner Drüsensubstanz auf die Morphogenie. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 48, S. 489. 1921.

— Weitere Untersuchungen über die Wirkung inkretorischer Drüsensubstanz auf die Morphogenie. II. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 52, S. 232. 1922.

— W.: Weitere Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Drüsensubstanz auf die Morphogenie. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 895. 1922.

Seaman: The influence of an alcoholic extract of the thyroid gland upon polyneuritic pigeons and the metamorphosis of tadpoles. Americ. journ. of physiol. Vol. 53, p. 101. 1920.

Segall and Means: The immediate effect of subtotal thyroidectomy in toxic goiter. Arch. of surg. Vol. 8, p. 176. 1924.

Sharpey - Schafer: Does the blood of patients with exophthalmic goiter contain active derivates of the thyroid? Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 13, p. 131. 1923.

Signore: Ricerche sull' apparato di sostegno della glandola tiroide. Gazz. internaz. med.-chirurg. 1913. p. 1083.

Simmonds: Über lymphatische Herde in der Schilddrüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 211, S. 73. 1913.

— Über anatomische Befunde bei Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 37, S. 2164. 1911.

— Die Schilddrüse bei akuten Infektionskrankheiten. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 63, S. 127. 1917.

Simpson: The effect of thyroidectomy on growth in the sheep and goat as indicated by body-weight. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 14, p. 161. 1924.

— Effects of thyroidectomy on the cutaneous system in the sheep and goat. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 14, p. 185. 1924.

— The effect of thyroparathyroidectomy on the adult sheep. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 14, p. 199. 1924.

Snell, Ford, Rowntree: Studies in basal metabolism. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 75, p. 515. 1920. (Rowe.)

Stabel: Versuche mit Thyrojodin und Thyraden an thyreoidektomierten Hunden. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 34, S. 721. 1897.

Starlinger: Zum Funktionsnachweis und Funktionsprüfung der Schilddrüse. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 35, S. 473. 1922.

— Physikalisch-chemische Untersuchungen zum Schilddrüsenproblem. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36, S. 334. 1923.

Steck: Recherches experimentales sur les relations hypothétiques entre la maladie de Basedow et la tuberculose. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 535. 1921.
Steinlin: Über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf die Heilung von Knochenbrüchen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 60, S. 247. 1896.
Steyrer: Über den Stoff- und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und M. Basedowii. Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 4. 1907.
Strauß: Ein Versuch zur Anreicherung der Schilddrüse an Jod. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 104, S. 133. 1919.
— Spencer, G.: Endocrine gland extracts. Their manufacture and use. New York med. journ. a. med. record Vol. 113, Nr. 9, p. 395 and Nr. 10, p. 468. 1921.
Streuli: Das Verhalten von schilddrüsenlosen, milzlosen, schilddrüsen- und milzlosen Tieren bei O_2-Mangel. Biochem. Zeitschr. Bd. 87, S. 359. 1918.
Stuber, Rußmann, Proebsting: Über eine Methylierungsfunktion der Schilddrüse. Biochem. Zeitschr. Bd. 143, S. 221. 1923.
— Über eine neue Funktion der Schilddrüse und die biologische Rolle des Jods. Arch. de med., cirug. y especialid. Vol. 12, p. 97. 1923.
Sturgis: A clinical study of myxoedema with observations of the basal metabolism. Med. clin. of North America 1922. Nr. 5, p. 1251.
— Observations on one hundred and ninetytwo consecutive days of the basal metabolism. Arch. of internal med. Vol. 32, p. 50. 1923.
— and Tompkins: A study of the correlation of the basal metabolism and pulse rate in patients with hyperthyroidism. Arch. of internal med. Vol. 26, p. 467. 1920.
Sudeck: Die Jodbehandlung der Schilddrüsenerkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 538. 1923 und Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1122. 1923.
— Die Chirurgie der Drüsen mit innerer Sekretion in Kirschner-Nordmann: Die Chirurgie. Berlin 1925.
Swingle: Thyroid transplantation and anuran metamorphosis. Journ. of exp. zool. Vol. 37, p. 219. 1923.
— Iodine and amphibien metamorphosis. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Vol. 45, p. 229. 1923.
Také: The effect of thyroidectomy, controlled by respiratory exchange measurement, on antibody formation in rabbits. Journ. of infect. dis. Vol. 32, p. 138. 1923.
Talbot, Solgruber und Handry: Colorimetrische Untersuchungen an kindlichen Kretinen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 37, S. 98. 1924.
Tatum: Morphological studies in experimental cretinism. Journ. of exp. med. Vol. 17, p. 636. 1913.
— A study of the distribution of jodine between cells and colloid in the thyroid gland. I. Methods and results of study of beef, sheep, and pig thyroid glands. Journ. of biol. chem. Vol. 42, p. 47. 1920.
Thiele und Nehring: Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß von Thyreoideapräparaten und bei anämischen Zuständen des Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30, S. 41. 1896.
Thomas: Zur Einteilung der Myxödemformen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 38, S. 461. 1912.
Tierney: The basal metabolic rate in endocrine disturbance. Med. clin. of North America Vol. 4, p. 775. St. Louis 1920.
Tobler: Chemische und histologische Untersuchungen an Strumen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 37, S. 622. 1924.
Toenniessen: Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die Wärmeregulation und den Stoffwechsel. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 23, S. 141. 1923.
Trautmann: Zur Frage der Änderung des histologischen Aufbaues der Thyreoidea, Parathyreoidea (Epithelkörperchen) und Glandulae thyreoideae accessoriae nach teilweisem oder gänzlichem Ausfall der Schilddrüsenfunktion. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 228, S. 345. 1920.
Trendelenburg: Über den Nachweis toxischer Stoffe im Blut thyreoidektomierter Tiere. Biochem. Zeitschr. Bd. 29, S. 396. 1910.
Troell: Zur Diagnose des M. Basedowii. Hygiea Bd. 82, S. 33. 1920.
Uhlenhuth: The internal secretions in growth and development of amphibians. Americ. naturalist Vol. 55, p. 192. 1921.

Uhlenhuth: The effect of iodine and jodothyrine of the larval of salamanders. I. Endocrinology Vol. 6, p. 102. 1922.
Undeutsch: Experimentelle Gaswechseluntersuchungen bei Morbus Basedowii. Diss. Leipzig 1913.
Unverricht: Thyreoidea und Erythropoese. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 166. 1923.
Vaquez, H. et C. Dimitracoff: L'épreuve de l'adrénaline ou épreuve de Goetsch dans les affections du corps thyroide. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang Tom. 16, p. 414. 1923.
Vassale et Generali: Sur les effe s de l'exstirpation des glandes parathyroides. Arch. ital. de biol. Tom. 25, p. 459 et Tom. 26, p. 61. 1896 et Tom. 33. 1906.
Veil, W. H.: Physiologie und Pathologie des Wasserhaushalts. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 23, S. 648. 1923.
– und Bohn: Beobachtungen des Wasser- und Salzwechsels bei Thyreoidin- und Ovarialextraktbehandlung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139, S. 212. 1922.
Vincent, Swale: Innere Sekretion und Drüsen ohne Ausführungsgang. Ergebn. d. Physiol. Bd. 9, S. 454. 1910 und Bd. 11, S. 218. 1911.
– and Jolly: Function of thyroid and parathyroid glands. Journ. of physiol. Vol. 32, p. 65. 1904 and Vol. 34, p. 295. 1906.
Waele: Glandes endocrines et anaphylaxie. Arch. internat. de physiol. Tom. 21, p. 204. 1923.
Wagenen: Some observations on the epinephrin hydrochloride test (Goetsch test) in a group of normal individuals. Journ. of industr. hyg. Vol. 3, p. 343. 1922.
Wagner v. Jauregg: Über die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. Wien. med. Blätter 1884. 771.
Wälchli: Hypo- und Athyreosis und Blutbild. Fol. haematol. Bd. 27, S. 135. 1922.
Wail: Über die Sekretion der Schilddrüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 240, S. 290. 1922.
Walter: Über den Einfluß der Schilddrüse auf die Regeneration der peripheren markhaltigen Nerven. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 38, S. 1. 1910.
Wegelin: Über das Stroma der normalen und pathologischen Schilddrüse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4, S. 147. 1910.
– und Abelin: Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlarvenversuch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89, S. 219. 1921.
Wertheimer: Hyperthyreoidismus nach Schußverletzung der Schilddrüse. Wien. med. Wochenschr. 1917. S. 733.
Widal et Abrami: Asthene et hyperthyroidisme. Presse méd. Tom. 32, p. 473. 1924.
Widmark, E.: Über die Entdeckung der wirksamen Substanz der Schilddrüse. Svenska läkartidningen Bd. 17, S. 242. 1920.
Wiener: Über den Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61. S. 297. 1909.
Willins: The heart in thyroid disease. Ann. of clin. med. Vol. 1, p. 269. 1923.
Wilson, C. M. and Dorothy Wilson: The determination of the basal metabolic rate and its value in diseases of the thyroid gland. Lancet Vol. 199, p. 1042. 1920.
– Frank N.: The cardiae disturbances associated with diseases of the thyroid gland. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, p. 1754. 1924.
Woodbury: A comparison of methods for determining thyrotoxicosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 74, p. 997. 1920.
Zondek: Der Einfluß kleiner Thyreoidinmengen auf das rote Blutbild. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 48, S. 1033. 1922.
Zunz: Recherches sur la composition clinique du corps thyroide. Arch. internat. de physiol. Tom. 16, p. 288. 1921.
– und Loewy: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 3. Aufl. Leipzig 1920.

I. Einleitung.

Die klinische Medizin hat sich in den letzten Jahren mit Vorliebe Methoden zugewandt, welche, allgemein ausgedrückt, auf physikalisch-chemischem, physiologisch-chemischem und kolloid-chemischem Wege Aufschlüsse über noch

dunkle biologische und pathologische Zusammenhänge ergeben sollen. Es handelt sich da vorwiegend um Fragen aus dem Gebiet des Stoffwechsels, der Entwicklung, des Wachstums, der Konstitution, der Fortpflanzung, und es ist daher verständlich, daß dabei der Gruppe der Organe mit innerer Sekretion, welche auf diese Gebiete besonders einwirken, eine gesteigerte Aufmerksamkeit zugewandt wird. Die Bereicherung unserer positiven Kenntnisse steht nun keineswegs in Parallele zu der Zahl der auf dem Gebiet der endokrinen Drüsen erschienenen Arbeiten. Das Literaturverzeichnis z. B. zu dem in neuer Auflage erscheinenden Werk von Biedl über innere Sekretion füllt den ganzen 3. Band mit 480 Seiten. Und wenn wir uns überlegen, wie weit wir in die Physiologie und Pathologie der endokrinen Organe eingedrungen sind, so sind wir gezwungen zuzugeben, daß wir nur von drei Organen den wirksamen Körper, das Hormon, kennen: das Adrenalin aus der Marksubstanz der Nebennieren, das Thyroxin der Schilddrüse und das Insulin aus dem endokrinen Anteil des Pankreas. Die Synthese ist bisher allein beim Adrenalin gelungen. Die Zusammensetzung der übrigen Inkrete[1]) ist noch dunkel. Es entzieht sich vorläufig auch noch vollkommen unserer Kenntnis, ob sie kontinuierlich oder periodisch gebildet werden, ob sie gestapelt werden, um im gegebenen Zeitpunkt in größerer Menge in den Organismus ausgeschüttet zu werden, oder ob sie dauernd abgegeben werden. Auch über den Angriffsort und den Wirkungsverlauf im Erfolgsorgan sind unsere Kenntnisse allgemein noch lückenhaft.

Die Drüsen mit innerer Sekretion setzen der Erkennung der sich in ihnen abspielenden physiologischen und pathologischen Vorgänge Schwierigkeiten entgegen, welche größer sind als die anderer Organe. Bei Drüsen mit äußerer Sekretion (Niere, Speicheldrüsen, Drüsen des Magens) vermögen wir das Sekret aufzufangen, zu analysieren, seine Menge zeitlich zu registrieren. Der Leber können wir näher kommen durch Untersuchung der Galle, welche wir aus Fisteln oder durch Duodenalsonden gewinnen, ferner durch Stoffwechselanalysen. Andere Organe (Lungen, Magen) können wir durch die physikalischen Methoden, das Röntgenverfahren untersuchen. Nichts von all dem unterstützt uns, wenn wir Aufklärung über die endokrinen Organe wünschen. Die Substitutionstherapie, die Methode, ausgefallene Funktionen der einzelnen Drüsen wieder herzustellen durch Verfütterung oder Transplantation der Organe oder durch Injektion des Extrakts und daraus entsprechende Schlüsse zu ziehen, gelingt bei den einzelnen mit ganz verschiedenem Erfolg: bei der Schilddrüse, der Hypophyse und dem insulären Anteil des Pankreas gut, bei den Keimdrüsen mit Einschränkung, bei den Epithelkörperchen überhaupt nicht, ebensowenig bei der Nebenniere.

Die **Schilddrüse** ist immerhin unter den endokrinen Organen der Forschung relativ am besten zugänglich. Einmal ist sie für den Experimentator wegen ihrer Lage leicht zu erreichen, dann sind als Ausdruck eines Zuviel oder eines Zuwenig der Funktion scharf umschriebene Krankheitsbilder bekannt, welche es gelingt, experimentell nachzuahmen (Iscovesco, v. Notthaft). Und endlich ist die Substanz der Drüse hinreichend groß, daß es keine Mühe macht, erforderlichenfalls genügend Material zum Experiment anzusammeln. So

[1]) Einer Anregung von Roux folgend hat Abderhalden die Bezeichnung „Inkret" für die spezifischen Produkte der innersekretorischen Organe eingeführt.

brauchte Kendall 1914—1917 etwa 3500 kg Material, um 36 g von dem spezifischen Schilddrüsenkörper, dem Thyroxin, zu isolieren.

Eine ganze Reihe von Fragen harren bislang noch der Lösung, insbesondere die, ob das Schilddrüseninkret in der Blutbahn kontinuierlich kreist, oder ob es zu ganz bestimmten Wirkungen jeweils im Bedarfsfall ausgeschüttet wird, mit anderen Worten: es besteht das Bedürfnis nach Methoden, welche imstande sind, die Anwesenheit des Schilddrüsenhormons in der Blutbahn oder im Lymphgefäßsystem objektiv nachzuweisen. Eine solche Methode wäre gleichzeitig imstande, durch Bestimmung der Thyroxinmengen in der Arterie und Vene der einzelnen Organe uns Aufschluß zu geben, ob das Hormon bei bestimmten biologischen Vorgängen verbraucht, abgebaut wird oder ob es lediglich durch seine Anwesenheit einen bestimmten Reaktionsablauf einzuleiten imstande ist, ohne dabei selbst verändert zu werden. Bei der ersterwähnten Möglichkeit ließe sich dann weiterhin feststellen, welche Organe oder Zellkomplexe solche Erfolgsstätten des Inkretes wären. Wir kämen somit der Lösung des Problems der Funktionsprüfung der Schilddrüse erheblich näher. Nur eine zuverlässige Funktionsprüfung eines Organs vermag auf die Frage zu antworten, ob ein bestimmter krankhafter Zustand in Beziehung zu diesem Organ zu setzen ist oder nicht. Und solange eine solche Methode nicht vorliegt, werden wir in vielen Fragen der Physiologie und Pathologie auf Hypothesen angewiesen sein.

Diese hier eben angedeuteten Fragen sind gerade in den letzten Jahren vielfach in Angriff genommen worden. Teils waren sie direkt Veranlassung zu experimentell-pathologischer oder klinischer Bearbeitung, teils ergaben sie sich nebenher bei anderen Untersuchungen. Die Ergebnisse dieser Forschungen greifen vielfach sich ergänzend ineinander und haben nach mehr als einer Richtung hin zu einer Berichtigung unserer Kenntnisse über die Funktion der Schilddrüse geführt. Es erscheint mir daher die Aufgabe berechtigt zu sein, diesen Gewinn in einer zusammenfassenden Bearbeitung zu überblicken.

II. Der Bau der Schilddrüse und ihr Inkret.

a) Die entwicklungsgeschichtliche und anatomische Grundlage.

Die Vorbedingung für eine Behandlung des Problems der Schilddrüsenfunktion bildet eine kurze Erörterung der Entwicklungsgeschichte, Anatomie, Chemie und Physiologie dieses Organs.

Die Thyreoidea entstammt entwicklungsgeschichtlich der ventralen Wand des Kopfdarms nur median (Hartley) an einem der paarigen Zungenwurzelanlage benachbarten Punkt und ist beim Menschen schon von der Mitte der 3. Embryonalwoche an nachweisbar (Biedl). Die ersten Schilddrüsenbläschen sind nach den Untersuchungen von Livini bereits bei Embryonen von 27 mm Länge zu erkennen. Dann bereits findet sich im Innern ein Sekretionsprodukt, das aber noch nicht den Charakter von Kolloidsubstanz besitzt. Diese tritt erst bei einer Länge von 62—66 mm auf. Die Teilung in zwei laterale Hälften beginnt mit dem Anfang des 4. Embryonalmonats. Entwicklungsanomalien können auftreten: Persistieren des Ductus thyreoglossus, Struma der Zungenbasis bei Abschnürung von Thyreoideazellen in der Nähe des Foramen caecum, Abschnürung von Nebenschilddrüsen. Das fertig ausgebildete Organ

liegt in zwei durch den Isthmus verbundenen Lappen zu beiden Seiten der ersten Trachealringe. Bei jedem 3. Menschen ist ein 3. median gelegener Lappen, der Processus pyramidalis nachweisbar, welcher sich nach oben zu bis gegen die Mitte des Zungenbeins erstreckt.

Die Drüse besteht histologisch aus „Follikeln" von 40—100 μ Durchmesser, mit kubischem bzw. zylindrischem Epithel ausgekleideten Drüsenbläschen, welche das Kolloid enthalten. Eine Membrana propria fehlt normalerweise. Das umgebende netzförmige Bindegewebsstroma zeichnet sich durch den Reichtum an Gefäßen aus, die nach den Untersuchungen von Wegelin von feinsten nach der Bielschowskifärbung nachweisbaren echten Gitterfasern entsprechenden Fibrillen umsponnen sind. Die Capillaren und Lymphgefäße liegen dem Epithel dicht an. Signore wies an funktionierenden Kaninchenschilddrüsen ein „präkollagenes" Netz nach, dem die Capillaren und Lymphgefäße direkt anliegen. Die Lymphräume sind zahlreich und weit und führen gelegentlich dem Kolloid entsprechende Massen (Langendorff). Daraus den Schluß zu ziehen, daß das Inkret der Thyreoidea auf dem Lymphwege dem Organismus zugeführt wird, wäre verfehlt, denn solche Kolloidmassen sind gelegentlich auch in Venen, selbst in Arterien der Thyreoidea beobachtet worden! (Oswald). Der Vorgang des Übertritts in den Kreislauf ist uns verborgen. Die Innervation des Organs erfolgt hauptsächlich durch den Halssympathicus auf dem Wege des N. laryngeus superior, außerdem erhält die Drüse Vagusfasern vom N. recurrens. Rhinehart stellte zwei ganz voneinander getrennte Plexus im Organe fest: einen, der die feinen Blutgefäße begleitet, einen anderen, der die Follikel umspinnt.

Es ist versucht worden, aus dem Verhalten des Kolloids gegenüber Farbstoffen Schlüsse auf dessen Zusammensetzung und den Funktionszustand des Organs zu ziehen. E. Krauß gibt eine Färbung mit polychromem Methylenblau, Tanninsäure und Behandlung mit Säurefuchsin-Tanninlösung an, durch die er das Kolloid in fuchsinophiles und gerbsäurefestes („fuchsinophobes") trennt. Er sieht z. B. das Wesentliche der Basedowerkrankungen darin, daß dem Organismus die Fähigkeit fehlt, diese beiden Sekretarten in einer dem Bedarf des Organismus entsprechenden Kombination zu liefern. Durch Wail konnte dagegen nachgewiesen werden, daß es sich bei dem Verhalten des Kolloids dieser Färbmethode gegenüber um Effekte der physikalischen Vorbehandlung, wie Formolfixieren, Einbetten und Schneiden, handelt. Wail teilt das Kolloid ein in „Metaplasmakolloid", durch Verschmelzung der dem Protoplasma der Follikelzellen entstammenden Sekrettropfen entstanden, und „Metanuclearkolloid" aus den in den Follikel hinein desquamierten und degenerierten Zellen. Über die funktionelle Bedeutung dieser beiden Arten Kolloid kann er nichts aussagen.

Es lag nahe, in der Kolloidsubstanz den Träger des Schilddrüseninkrets zu suchen:

b) Die Entwicklung der Kenntnisse über das wirksame Prinzip.

Langendorff hat das Verdienst, frühzeitig eine Reihe wertvoller Einzelheiten über das Kolloid festgestellt zu haben. Er wies zunächst nach, daß der Follikel vollkommen von dem Kolloid ausgefüllt wird. Sein Schüler

E. Schmid bestätigt das: Bei der Fixierung durch Wasserentziehung oder Hitze kommt es zu Schrumpfungen, daher im mikroskopischen Bild oftmals die beobachteten Spaltbildungen. Durch Behandlung mit Osmiumsäure wird eine Formänderung der Eiweißkörper am besten vermieden, und man sieht dann das vollkommen homogene Kolloid der Follikelwand eng anliegen. Biedl empfiehlt als beste Fixationsflüssigkeit für das Kolloid 5% Carbolsäure. Weitere an alkoholfixierten Kalbs- und Kaninchenschilddrüsen vorgenommene Untersuchungen ergaben sehr starke Schwellung und ein Durchsichtigwerden des Kolloids durch Essigsäure. Durch Waschung mit 0,6% NaCl-Lösung ist dieser Vorgang reversibel. Schwache Salzsäurelösung (0,2%) und in geringerem Maße auch $33^1/_3$% KOH oder NaOH wirkt ebenfalls aufquellend. Zusatz von Wasser bringt den Follikelinhalt zum Zerfall. 10% KOH verflüssigt und trübt ihn. Starke Salpetersäure bewirkt unter Schrumpfung eine Gelbfärbung (Xantoproteinreaktion). Das Kolloid wird durch Pepsin und Salzsäure rasch gelöst und gibt eine starke Biuretreaktion bei 40°. Ein mit Essigsäure bis zur Quellung behandelter Schnitt gibt gewaschen unter Schwefelsäurebehandlung Violettfärbung der kolloidalen Massen (Adamkiewiczreaktion). Kochendes Wasser, ferner andere Fixierungs- oder Härtungsflüssigkeiten lassen die Kolloidmasse gerinnen, so Alkohol, anorganische Säuren, Pikrinsäure, Metallsalzlösungen. Mucin konnte nicht nachgewiesen werden. Es handelt sich demnach bei dem Kolloid um eine Masse, welche ganz oder zum großen Teil aus Eiweiß besteht. Da es beim Erhitzen gerinnt, ist es kein Alkalialbuminat; möglicherweise ist es ein Alkalieiweiß, welches durch einen Überschuß von Kochsalz modifiziert ist. Das Kolloid läßt sich leicht durch ammoniakalisches Carmin, Eosin und andere Anilinfarben färben; mit Pikrocarmin wird es gelb. Osmiumsäure und deren Mischungen färben das Substrat dunkel. Andere Untersucher stellten außerdem die Anwesenheit von phosphorhaltigen Nucleoproteiden, von Albumosen, Leucin, Xanthin, Hypoxanthin, Paramilchsäure und Bernsteinsäure fest (Biedl).

c) Die Bedeutung des Jod.

Das Forschen nach dem wirksamen Schilddrüsenstoff erhielt eine erhebliche Förderung durch Baumann, dem es im Jahre 1895 gelang nachzuweisen, daß die Thyreoidea beträchtliche Mengen von Jod in organischer Bindung enthält. Zwar ist sie nicht, wie er anfangs meinte, das einzige jodhaltige Organ, doch enthält sie eine bis 10 mal größere Menge als die, was den Jodgehalt anbetrifft, nächstliegenden, nämlich Leber, Niere, Ovar und Hypophyse. Der Jodgehalt wechselt einmal mit dem Lebensalter, dann auch nach dem jeweiligen Kräftezustand. Neugeborenenschilddrüsen sind ganz frei von Jod, ebenso die säugender Menschen und Tiere, der Gehalt steigt dann bis zum 30. Lebensjahre auf 9 mg in 1 g Trockensubstanz, um dann wieder abzufallen (Jolin). Lange Krankheiten mindern ihn. Bei akuten, rasch letal verlaufenden findet man im allgemeinen gesteigerten Jodgehalt (Nardelli). Nach einseitiger Thyreoidektomie verdoppelt sich die Jodmenge in dem zurückgelassenen Lappen (A. Kocher). Ferner spielen lokale Einflüsse hier eine Rolle. In Gegenden mit endemischem Kropf beträgt nach Baumann der Jodgehalt der Schilddrüse nur 2,6 mg, während er in kropffreien Bezirken relativ am höchsten ist: Hamburg 3,8, Berlin 6,6 mg. Demgegenüber stellte Oswald fest, daß in der

kropfreichen Schweiz 9,2 mg gegen 4 mg in kropffreien Gegenden der Durchschnittswert beträgt, daß also der Jodgehalt der Menge des vorhandenen Parenchyms entspricht. Später (1916) zeigte er, daß er der Kolloidmenge nicht parallel geht, daß der Jodgehalt mit der Zunahme der Kolloiddegeneration abnimmt. Auf der anderen Seite sind kolloidfreie Schilddrüsen auch jodfrei.

Neuere Untersuchungen haben zum Teil abweichende Ergebnisse: So konnten Thomas und Delhougne an einem Kölner Material bei 4 Neugeborenen- und 7 Frühgeborenen-Schilddrüsen je 3 mal Jod nachweisen. Auch fanden sie ferner bei 73 Säuglingen und Kindern eine Zunahme des Jodgehalts mit dem Alter und eine Verminderung bei schlehtem Ernährungszustand. Der Jodgehalt ging im allgemeinen mit der Menge des Kolloids parallel (an mikroskopischen Schnitten von 22 Drüsen festgestellt). Von Zunz wird auf Grund einer Untersuchung an 56 Schilddrüsen Kriegsgefallener im Alter von 14 bis 55 Jahren der Jodgehalt mit 0,56 mg auf 1 g frischer Drüse oder 2,293 mg auf 1 g trockener Drüse angegeben. Ein Unterschied zwischen beiden Lappen besteht nicht. Im allgemeinen bestehen sehr große individuelle Unterschiede. Herzfeld und Klinger und ihre Schüler Rautmann und Müller fanden bei einem Material von 201 Schweizer und 39 Holländer Thyreoiden in 45% keinen oder einen spurweisen Jodgehalt (bis zu 0,02‰). Im Sommer ist er höher als im Winter. Ebenso schwankt auch das Verhältnis der in den Zellen enthaltenen Jodmenge zu der der Gesamtdrüse in großen Breiten. Nach den Bestimmungen von van Dyke an pathologischen Schilddrüsen handelt es sich da um Werte von 0,099—0,605, durchschnittlich 0,22.

Daß der Jodgehalt allein nicht das wirksame Prinzip darstellt, wie man anfangs zu glauben geneigt war (Blum), bewiesen die Experimente von Hutchinson, welchem es mit künstlich jodierten (bis zu 3,23%) Kolloiden nicht gelang, stärkere pharmakologische Wirkungen zu erzielen als mit einfachen Jodverbindungen, insbesondere Schilddrüsenausfallserscheinungen hintanzuhalte ι. Er schloß, daß das Jod, wenn überhaupt, nur in der Form der in der Thyreoidea vorhandenen Verbindung eine wesentliche Rolle spielte. Damit stimmen im allgemeinen auch neuere Untersuchungen über die Wirkung jodierter Körper auf das Wachstum und die Entwicklung überein (siehe unten).

Die Entdeckung des Jodgehalts ist dann überhaupt Veranlassung eifriger Forschung und lebhafter Dispute geworden: Es handelte sich in der Hauptsache um zwei Fragen: einmal: „Ist Jodothyrin das wirksame Prinzip?“ und zweitens: „Ist die Anwesenheit von Jod eine conditio sine qua non der wirksamen Schilddrüsensekretion?“ Baumann hielt das Jodothyrin (s. u.) für das wirksame Agens und mit ihm seine Mitarbeiter Roos und Goldmann, ferner Hofmeister. Sie behaupten, diese Verbindung wäre imstande, nach der Exstirpation der Thyreoidea deren Funktionsausfall auszugleichen. Dem widersprachen Gottlieb und Notkin. Stabel und Pugliese bestritten auch der Eingabe von Schilddrüsensubstanz die Fähigkeit, thyreoidektomierte Hunde am Leben zu erhalten. Die Versuche der einzelnen Autoren war nicht möglich zur Übereinstimmung zu bringen, und das hat darin seinen Grund, daß zu jener Zeit bei der Thyreoidektomie die Epithelkörperchen nicht allemal zurückgelassen wurden, so daß die Versuchstiere in der Regel unter tetanischen Erscheinungen eingingen. Insbesondere war das bei den zu diesen Versuchen herangezogenen

Hunden der Fall, bei denen die Epithelkörperchen innerhalb der Schilddrüsensubstanz liegen. Andererseits mehrten sich die Feststellungen, daß sehr wohl gut funktionierende Schilddrüsen vorkommen, welche entweder gar kein oder doch nur minimale Mengen von Jod enthielten. In Hundeschilddrüsen z. B. fehlt es nach Fleischkost (Baumann). Bei Ochsen, Pferden, Schweinen kann es ganz fehlen (Töpfer). Es wurde bereits oben erwähnt, daß es beim Neugeborenen in einzelnen Fällen noch nicht vorhanden ist. Oswald vertritt die Ansicht, daß es eine Schilddrüsenfunktion ohne Jod nicht gäbe. Da nun beim Neugeborenen Jod in der Thyreoidea fehlt, nimmt er an, daß ihm mit der mütterlichen Milch genügend Sekret zugeführt wird. Kurz vorher hat Oswald es aber als beachtenswerte Tatsache hingestellt, daß die Drüsen säugender Menschen und Tiere fast durchweg jodfrei sind. Wenn also seine Anschauung, daß das Jod einen integrierenden Bestandteil des Schilddrüseninkrets ausmache, zu Recht bestünde, dann würden bei dem Säugling also auch die mit der mütterlichen Milch zugeführten Schilddrüsenstoffe unwirksam sein. Roos untersuchte den Jodgehalt bei Füchsen, Wildkatzen, Mardern, Hunden, Pferden, Schweinen und fand fast in $50\,^0/_0$ der Fälle kein Jod in der Schilddrüse. Der Jodgehalt ist in hohem Grade von der Art der Ernährung abhängig (Miwa und Stoeltzner, Neumeister, Suiffet). Da also Menschen und Tiere mit jodlosen Schilddrüsen normale Verhältnisse zeigen können, ist die ordnungsmäßige Funktion der Schilddrüse von ihrem Jodgehalt unabhängig. Jolin erklärt den von ihm festgestellten großen Unterschied im Jodgehalt menschlicher Schilddrüsen so, daß eine Nebenfunktion der Schilddrüse die ist, das mit der Nahrung zugeführte Jod aufzufangen und zu speichern. Eine ähnliche Auffassung vertritt Meltzer und Abderhalden.

Über die Natur des Eiweißkörpers der Schilddrüse sind in den 90er Jahren eingehende Untersuchungen von Baumann und später von Oswald angestellt worden. Baumann fand, daß das Jod an einen Eiweißkörper gebunden ist, und nannte diesen Thyreoidin, später Jodothyrin. Dieses wurde durch mehrstündiges Kochen der Schilddrüse mit $10\,^0/_0$iger Schwefelsäure und Extraktion des Rückstandes mit $90\,^0/_0$igem Alkohol gewonnen. In seiner Zusammensetzung und in seinem Jodgehalt erwies es sich inkonstant. Oswald unterscheidet zwei Eiweißkörper. Der erste, das weit an Menge überwiegende Thyreoglobulin, ist jodhaltig. Aus ihm ist durch Einwirkung von Schwefelsäure und Alkoholextraktion das Baumannsche Jodothyrin darstellbar. Dieses ist nach Oswald ein „variables Bruchstück des großen Thyreoglobulinmoleküls“ und in seiner Zusammensetzung nicht konstant. Daher besitzt es manche physiologische Eigenschaften seiner Muttersubstanz nicht mehr. Wird es wochenlang der Einwirkung von Trypsin ausgesetzt, so geht es ebenfalls in seine hydrolytischen Spaltprodukte über. Dabei trennt sich Jod als freies Ion ab, und die Substanz büßt damit ihre Hormonwirkung ein. So verliert der Körper die spezifische Jodthyreoglobulinwirkung. Der zweite Eiweißkörper der Schilddrüse ist das phosphorhaltige Nucleoproteid; es entstammt zugrunde gegangenen Zellen und hat keine spezifischen Eigenschaften. Beide Körper zusammen bilden das Kolloid des Anatomen.

d) Das Thyroxin.

Den zum Teil noch sehr unklaren und widersprechenden Fragen über den Jodgehalt der Drüse und seine funktionelle Bedeutung konnte erst nach der Entdeckung Kendalls mit Erfolg nachgegangen werden.

Kendall gelang es in den Jahren 1914—1917, das Schilddrüseninkret als chemisch reine krystallinische Substanz aus Schilddrüsen darzustellen und seine Konstitution zu ermitteln. Er nannte es „Thyroxin". Im Gegensatz zu den Forschern, welche sich vorher mit derartigen Versuchen befaßt hatten und welche mit der Säurehydrolyse der Schilddrüse begonnen hatten, unterwarf Kendall das Organ zunächst 24 Stunden lang der Hydrolyse durch eine 5%ige Lauge. Wird dann mit Säure gefällt und der in Säure unlösliche Teil mehrfach mit Barytwasser behandelt, so wird Thyroxin als Natriumsalz zur Krystallisation gebracht. Durch Umkrystallisieren in Alkohol, welcher mit schwacher organischer Säure versetzt ist, erhält man ein reines Präparat mit einem Jodgehalt von 65,1% und folgender Konstitutionsformel:

```
      JH—C
JH—C ╱    ╲ C = C·CH2·CH2COOH
   |        |     |
JH—C ╲    ╱ C     C = O
        CH     NH
```

Trihydro-trijod-oxy-β-indolpropionsäure.

Kleinste Mengen, welche nach Milligrammen zählen, sind imstande, Myxödemerscheinungen zu beseitigen, wie Kendall an einer Reihe von Fällen nachweist, und auch andere der Thyreoidea eigene Wirkungen hervorzubringen, wie wir weiter unten sehen werden.

Thyroxin ist eine geruch- und geschmacklose, weiße, nicht krystallisierbare Substanz, in Wasser und von organischen Lösungsmitteln nur in den stark sauren oder alkalischen löslich, ebenso in Alkohol bei Anwesenheit starker Säuren oder Alkalien. Der Körper zeichnet sich durch Hitzebeständigkeit aus. Sein Schmelzpunkt liegt etwa bei 250°. Er besitzt den Charakter einer schwachen Säure, ist seiner Konstitution nach ein Indolderivat und hat ausgesprochen tautomere Eigenschaften. Anwesenheit irgendeines Metalls stört die Jodbindung.

III. Physiologische und pathologische Funktionen.

Über die Bedeutung der einzelnen endokrinen Drüsen sind bisher die wichtigsten Erkenntnisse aus Exstirpations- und Substitutionsversuchen bzw. organotherapeutischen Maßnahmen gewonnen. So verhält es sich auch mit der Schilddrüse.

Nachdem wir einen Überblick über das morphologische und chemische Substrat gewonnen haben, werden wir gut tun, die Funktion des Organs nach den einzelnen Formen der erkennbaren Wirkung getrennt zu besprechen, und zwar zunächst die experimentellen Beobachtungen. Ein Überblick über die Entwicklung dieser Versuche am Schilddrüsenapparat wird eine geeignete Einführung geben. Sie wurden zuerst von M. Schiff ausgeführt. Er hat 1854

an verschiedenen Versuchstieren die Thyreoidektomie vorgenommen und gezeigt, daß schwere Krankheitserscheinungen die Folge waren. Diese Feststellungen blieben zunächst unberücksichtigt, bis er 1884 veranlaßt durch die inzwischen beim Menschen beobachteten Folgen der therapeutischen Thyreoidektomie von neuem auf seine Tierexperimente hinwies. Seine Versuche sind in der Folgezeit in sehr großer Zahl von anderen Forschern wiederholt worden und haben ebenso wie die Beobachtungen an total thyreoidektomierten Menschen bewiesen, daß der Ausfall der Schilddrüse den Anlaß zur Entwicklung einer schweren Krankheit bedeutet, welche in nicht seltenen Fällen letal ausgeht. Über die Symptomatologie dieser Erkrankung herrschte zunächst Unklarheit und Verwirrung, weil zwei ganz verschiedene Bilder beobachtet wurden, einmal ein akut mit Krämpfen einsetzender Krankheitszustand, welcher große Ähnlichkeit mit der bereits bekannten idiopathischen Tetanie besaß, auf der anderen Seite ein langsam sich entwickelndes Krankheitsbild, dessen Hauptmerkmale sulzig-ödematöse Schwellung der Haut, Ernährungsstörungen und Abnahme der geistigen Fähigkeiten bildeten. Man sprach im letztgenanntem Falle von Myxoedème postopératoire (Reverdin) oder mit Kocher von Kachexia strumi- bzw. thyreopriva. Während nun beim Menschen im Anschluß an Kropfoperationen beide Krankheitsbilder teils einzeln, teils in Kombination miteinander zur Beobachtung kamen, glaubte man bei Tieren einen Grund dieser beiden ganz verschiedenen Folgezustände des Ausfalls eines Organs in der Art der Ernährung suchen zu müssen, denn es wurde beobachtet, daß bei den Karnivoren regelmäßig eine zum Tode führende Tetanie, bei den Herbivoren eine chronische Kachexie mit Wachstumsstörungen jugendlicher Tiere auftrat.

Diese Unklarheit wurde erst allmählich beseitigt, als die Erkenntnis durchdrang, daß man es bei den Operationen an dem Schilddrüsenapparat nicht mit einem, sondern mit zwei Organen zu tun hatte, mit der eigentlichen Schilddrüse und mit den 1880 durch Sandström entdeckten Glandulae parathyreoideae, welche heute, um Verwechslungen mit akzessorischen Schilddrüsen zu vermeiden, besser „Epithelkörperchen" genannt werden. Auf der hierdurch geschaffenen anatomischen Grundlage konnten Vassale und Generali nachweisen, daß beim Hunde die Exstirpation aller Epithelkörperchen zu einer tödlichen Tetanie führt, während die Schilddrüsenexstirpation mit Schonung der Epithelkörperchen zunächst vertragen wird, und Biedl bewies 1901 den ätiologischen Unterschied der Tetanie und Kachexie dadurch, daß er durch Epithelkörperentfernung Tetanie durch Schilddrüsenexstirpation mit Erhaltung der Epithelkörper bei jungen Fleischfressern Wachstumsstörungen erzielte. Solche Versuche wurden dann von einer großen Reihe von Autoren (s. Biedl) ausgeführt und bestätigten die Richtigkeit dieser Befunde. Auch die klinische Beobachtung im Verein mit pathologisch-anatomischen Feststellungen vermochten nunmehr beide Krankheitsbilder scharf zu trennen. Es zeigte sich, daß auf den vollständigen oder teilweisen Ausfall der Schilddrüse die Krankheitsbilder der Myxödemgruppe zurückzuführen war (Th. Kocher, Reverdin). Auf der anderen Seite wurden in vielen Fällen klinischer Tetanie (abgesehen von den postoperativen Tetanieformen) pathologische Veränderungen an den Epithelkörperchen gefunden (Haberfeld, Proescher und Diller, Rüdinger). In Widerspruch zu den Versuchen von Vincent, Halpenny und Thompson konnte Trautmann an Ziegen feststellen, daß

nach partieller oder totaler Schilddrüsenexstirpation keine Hypertrophie der Epithelkörperchen, aber wohl eine solche akzessorischer Schilddrüsen eintritt. Seitdem wird an der anatomischen und physiologischen Trennung zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen festgehalten, nur eine kleine Gruppe hängt noch an der alten Auffassung, daß beide Organe zu einem einheitlich funktionierenden System gehören (so Blum, Vincent und seine Schüler).

Über die physiologischen Funktionen geben zunächst am klarsten tierexperimentelle Untersuchungen einen Überblick.

Wir beobachten hier nach Exstirpation der Schilddrüse Wirkungen, welche in der Hauptsache in Veränderungen des Wachstums und der Entwicklung, des Stoffwechsels, der Psyche und der Konstitution, dem reaktiven Verhalten des Organismus gegenüber chemischen und biologischen Giften und in Korrelationen zu endokrinen und anderen Organen und Organsystemen bestehen.

A. Allgemeine Wirkungen.

a) Wirkung auf Entwicklung und Wachstum.

Wenn es erlaubt ist, aus den nach der Entfernung der Schilddrüsen junger Tiere auftretenden Erscheinungen Rückschlüsse auf die Einwirkung des Organs auf das Wachstum zu ziehen, so besteht dieser Einfluß in der Förderung der Ossifikation der Epiphysenknorpel und damit in einer Begünstigung des Längenwachstums. In diesem Sinne läßt sich auch die klinische Erfahrung verwerten, daß bei M. Basedowii, bei dem es sich um eine vermehrte Funktion der Schilddrüse handelt, es zu gesteigertem Längenwachstum kommt, wenn die befallenen Patienten noch im Wachstumsalter stehen (Holmgren). Umgekehrt beobachten wir beim Myxödem im Kindesalter Zwergwuchs. Dabei ist aber noch durchaus nicht entschieden, ob diese Förderung eine positive, unmittelbar angreifende ist oder vielmehr darin besteht, daß die normale Schilddrüse wachstumshemmende Einflüsse anderer Organe ausschaltet oder hintanhält. Für diese zweite Möglichkeit scheint mir der Umstand zu sprechen, daß es ohne eine nachweisbare Veränderung an der Thyreoidea nach Eintritt der Pubertät doch zu einem Stillstand des Längenwachstums kommt, zu einer Zeit, in der wohl die hemmenden (Epiphysenfugen schließenden) Einflüsse überwiegen. Die Wirkungen im Tierversuch sind folgende: An Kaninchen, Ziegen, Schafen, Schweinen, Hunden (Hofmeister, v. Eiselsberg, Moussu, Biedl u. a.) wird im Anschluß an die Thyreoidektomie eine verzögerte Ossifikation der Epiphysenknorpel, entsprechendes Zurückbleiben des Längenwachstums hinter Kontrolltieren und Ausbildung kürzerer und plumper Schädelformen beobachtet. Mikroskopisch findet man Verminderung der Knorpelzellwucherung mit Schrumpfung, zum Teil auch mit Untergang der Zellen. Besonders instruktiv sind diese Erscheinungen bei Versuchen, welche Simpson in neuerer Zeit an 18 Paar Zwillingslämmern durch Thyreoidektomie bei je einem Lamm angestellt hat. Bei Nagern bleibt das physiologische Nachwachsen der abgenutzten Nagezähne aus (Kranz). Bei Schafen und Ziegen verkümmert das Horn. Das Haarkleid der Versuchstiere ist im allgemeinen schlecht entwickelt, nur bei Ziegen tritt auffallenderweise eine Verdichtung des Felles und Längerwachsen der einzelnen, allerdings leicht ausreißbaren Haare ein.

Gley vertritt die Ansicht, daß diejenigen inneren Sekrete, welche beim Gewebsaufbau in der ontogenetischen Periode einwirken, besondere „morphogenetische Substanzen" darstellen, und nennt sie Harmozone. Nachdem aber gerade für das vorliegende Beispiel erwiesen ist, daß Kendalls Thyroxin alle Funktionen der Schilddrüse ersetzen kann, ist die Annahme mehrerer innerer Sekrete der Drüse nicht haltbar.

Die Versuche von Gudernatsch an Kaulquappen und anderen Amphibienlarven haben Aufschluß über den großen Einfluß des Schilddrüseninkrets auf die Entwicklung gebracht: Er stellte fest, daß die Verfütterung von Schilddrüsensubstanz an Kaulquappen das Wachstum hintanhält, dagegen die Entwicklung im Sinne der Differenzierung der einzelnen Organe fördert. Die umgekehrte Wirkung zeitigte die Verfütterung von Thymusdrüsen: Wachstumsbeschleunigung und Entwicklungshemmung. In der Folgezeit beschäftigten sich zahlreiche Experimentatoren mit diesen interessanten Beobachtungen und verwerteten sie mit verschiedenen Endzielen. Romeis tat das hauptsächlich mit der Ansicht, durch Prüfung von verschiedenen Extrakten und Rückständen der Schilddrüse den wirksamen Körper näher zu bestimmen, auf der anderen Seite schien ihm die Methode geeignet, eine vergleichende Prüfung der gebräuchlichsten Schilddrüsenhandelspräparate vorzunehmen. Er stellte in Übereinstimmung mit Abderhalden und Kahn fest, daß die Wirkung nicht an das Vorhandensein von Eiweißkörpern gebunden ist, ferner, daß auch Fett- und Lipoidsubstanzen für das Auftreten der typischen Erscheinungen belanglos sind. Abderhalden beobachtete die gleichen die Metamorphose beschleunigenden Wirkungen mit Schilddrüsenpräparaten, welche er durch weitgehenden fermentativen Abbau oder durch Hydrolyse mit Schwefelsäure gewann (Optone), und konnte so nachweisen, daß die spezifischen Körper keine Eiweißsubstanzen waren. Die mikroskopischen Veränderungen entsprechen den makroskopischen, auch hier ist eine Entwicklungsbeschleunigung, unter Umständen in gestörter Reihenfolge nachweisbar (Abderhalden und Schiffmann, Lim). Durch eine ganze Reihe von Autoren sind diese Erscheinungen mit verschiedenen Modifikationen der Versuchsanordnung nachgeprüft und bestätigt worden (Kahn, Jensen, Prior, Uhlenhuth, Fulton, Wegelin und Abelin, Jarisch, Seaman, W. Schulze). Es ist dabei von einigen erneut die Frage aufgeworfen worden, ob die wirksame Substanz jodhaltig ist, ob die Wirkung dem Jodgehalt parallel geht und ob Jodverfütterung allein solche Wirkungen hervorzurufen vermag. Wegelin und Abelin kommen bei vergleichender Prüfung verschiedener Schilddrüsen (normale, von Neugeborenen, Struma colloides diffusa, Str. coll. nodosa, Str. parenchymatosa und Basedowstruma) in derartigen Kaulquappenversuchen zu der Ansicht, daß kolloidreiche Schilddrüsen stärker wirken als kolloidarme und daß die Wirkung dem Jodgehalt parallel geht. Durch saures basisches Natriumphosphat gelang es in einzelnen Fällen, die Wirkung zu hemmen. Die Schilddrüsen Neugeborener, welche ja frei von Kolloid und Jod sind, wirken nicht. Seaman, welcher alkoholische Schilddrüsenextrakte anwandte, beobachtete damit eine starke Wirkung, ohne einen Parallelismus mit dem Jodgehalt feststellen zu können. Jod allein ist nicht wirksam (Uhlenhuth), dagegen Dijodtyrosin, Dijodtyramin, Glycyldijodtyrosin, Dijodtyrosinmethylester (Abderhalden und Schiffmann, Swingle). Unwirksam sind

Jodmethyldijodtyrosin, β-Jodsäure, Alival, Tyrosin, ebenso Jodgelatine und Jodcasein. Abelin weist darauf hin, daß beim Jodieren der Eiweißkörper ganz verschiedene Jodprodukte entstehen können. Das mag eine Erklärung der Widersprüche zwischen seinen und Jensens Experimenten geben. Jensen hat in seinen Untersuchungen am Axolotl sehr genaue Resultate erzielt und hat eine Standardisierungsmethode zur Bestimmung der Wirksamkeit von Thyreoideapräparaten ausgearbeitet: Das Thyroxin (Kendall) hat eine prompte Wirkung besonders intraperitoneal. Es ergab sich in Jensens Versuchen, daß der Grad der Wirkung der verschiedenen Präparate nicht dem Jodgehalt entspricht. Nach seinen Versuchen an Frosch- und Krötenlarven ist Jodcasein und Jodserumglobulin wirksam (ebenso auch Swingle), dagegen Jodserumalbumin und Jodovoalbumin nicht oder nur sehr schwach. Beim Axolotl hat nur Jodcasein eine Wirkung. Die Frage, ob diese Wirkung nun eine direkte ist, oder ob sie auf Anregung der Schilddrüsentätigkeit beruht, wird nicht entschieden. Huxley spricht sich in diesem letzteren Sinne aus. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von Uhlenhuth bemerkenswert, daß der Höhlensalamander, Typhlomolge rathbuni, welcher in seiner Entwicklung nie über das Larvenstadium hinauskommt, keine Schilddrüse besitzt. W. Schulze erzielte umgekehrt nach Thyreoidektomie an Rana fusca-Larven Entwicklungshemmung und gesteigertes Wachstum und konnte darauf die Weiterentwicklung durch Verfütterung von Rinderschilddrüsen hervorrufen. Er sah auch nach parenteraler Einverleibung (Implantation von Schilddrüse) eine entsprechende Wirkung. Diese Experimente beweisen, daß es sich hier um eine spezifische Wirkung des Schilddrüsenhormons handelt. Entwicklungsbeschleunigungen sind auch durch andere Einflüsse möglich: Jarisch beobachtete Entwicklungsbeschleunigung bei Hungertieren, nächstdem auch bei einseitiger Ernährung (Eiweiß oder Dotter oder Stärke allein) und neigt daher zu der Auffassung, daß dissimilatorische Vorgänge an sich bereits eine Entwicklungsbeschleunigung hervorzubringen vermögen. Groebbels prüfte unter anderen die Einwirkung von vitaminarmer Nahrung und erzielte auch damit eine entsprechende Wirkung.

Cameron und Carmichael untersuchten die alimentäre Schilddrüsenwirkung an jungen weißen Ratten und Kaninchen und beobachteten gleichfalls spezifische Wirkungen: Hemmung des Wachstums im Verhältnis zur verfütterten Schilddrüsenmenge, Schwinden des Fettgewebes, Hypertrophie von Herz, Leber, Nieren und Nebennieren, Gewichtsabnahme der Schilddrüse. Mikroskopisch stellten sie eine sehr starke Kolloidvermehrung in den Bläschen fest und fanden Kolloid auch im interalveolären Gewebe und in den Lymphgefäßen. Mit Jodnatrium erreichten sie zwar auch eine Kolloidvermehrung, doch keine Wachstumshemmung und keine Veränderung an den übrigen inneren Organen. Thyroxin wirkte spezifisch in Mengen von 1 : 200 000 bis 1 : 4 000 000 des Körpergewichts. Romeis beobachtete die typische Kaulquappenwirkung in noch viel geringeren Konzentrationen: nämlich bei 1 : 50 000 000 und 1 : 100 000 000 bei 3—4maliger Einwirkung der Lösung, ferner bei 1 : 5 Milliarden, wenn die Quappen während der ganzen Dauer ihrer Larvenzeit der Lösung ausgesetzt waren.

b) Wirkung auf den Kraft- und Energiewechsel.

Die Regulation des Gesamtstoffwechsels des Organismus ist diejenige Funktion der Schilddrüse, welche ihre bedeutsamste Tätigkeit darstellt. Sie ragt damit weit über den Grad hinaus, mit welchem andere Organe einen Einfluß auf den Stoffwechsel ausüben.

Auf die Stoffwechselvorgänge wirkt der Verlust der Schilddrüse einmal im Sinne einer deutlichen Herabsetzung, wie das die Versuche von Eppinger, Falta, Rudinger, Rovinsky, Schneider ergeben. Gleichzeitig sinkt der Eiweißumsatz, entsprechend die N-Ausscheidung. Wenn frühere Untersucher zu abweichenden und einander ganz widersprechenden Resultaten kamen, so lag das an der mangelnden Berücksichtigung der Epithelkörperchen als Organe mit selbständiger Funktion. Die Einwirkung der Schilddrüse auf den Eiweißumsatz illustrieren Versuche von Mansfeld und seinen Mitarbeitern. Normale Tiere reagieren auf Sauerstoffmangel mit einer beträchtlichen Steigerung der Eiweißzersetzung. Mansfeld und Müller fanden, daß dieser Sauerstoffmangel, den sie an ihren Versuchstieren durch Blausäure, Luftverdünnung und Blutentziehung herstellten, an thyreopriven Tieren ohne Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel ist. Also ist die bei Sauerstoffmangel gesteigerte Eiweißzersetzung an das Vorhandensein der Schilddrüse gebunden. Dagegen scheint ein Einfluß auf die bekannte prämortale Eiweißzersetzung, welchen Mansfeld und Hamburger auf Grund von Versuchen an thyreopriven hungernden Kaninchen annehmen, nicht oder nur in geringem Maße zu bestehen (Grafe). Der Kohlenhydratstoffwechsel zeigt eine Veränderung im Sinne der Toleranzerhöhung. Die Verfütterung selbst großer Zuckermengen verursacht keine alimentäre Glykosurie.

Die durch Schilddrüsenausfall bedingten Stoffwechselveränderungen können noch klarer und eindeutiger als im Tierexperiment am Menschen beobachtet werden. Für die Ausfallserscheinungen kommen hier Vertreter aus der Myxödemgruppe in Betracht: Thyreoaplasie (Myxoedema congenitum), Myxoedema infantile, endemischer Kretinismus, Myxoedema adultorum, die inkomplette Schilddrüseninsuffizienz (Hypothyréoidie bénigne chronique, Hertoghe) und Fälle mit totaler Thyreoidektomie, wie sie bei malignen Tumoren, selten auch bei M. Basedowii (Sudeck) ausgeführt wird.

Die Stoffwechselveränderungen entsprechen vollständig den an thyreopriven Tieren festgestellten. Im Vordergrunde steht die erhebliche Herabsetzung des Grundumsatzes, die nach Magnus-Levy bis 59% betragen kann. Die Nahrungsaufnahme der Myxödematösen ist entsprechend gering, besonders der Eiweißumsatz stark herabgesetzt. Es kommt infolgedessen zu einer Vermehrung des Körpergewichts und zu Fettleibigkeit, was einige Autoren veranlaßte, auch für die Dercumsche Krankheit die Schilddrüse verantwortlich zu machen. Dieser Schluß erscheint mir nicht berechtigt, da auch Störungen anderer Organe — Ovarien, Hypophyse, Zwischenhirn — Anlaß zu abnormer Fettentwicklung werden können und die Beziehungen der Schilddrüse zur Dercumschen Krankheit nicht erwiesen sind.

Meßbar ist der Grad der Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels am Menschen und auch am Versuchstier durch Analyse der Gesamtverbrennungsprozesse. Das geschieht durch Bestimmung der in der Zeiteinheit mit der

Atmungsluft aufgenommenen Sauerstoffmenge und der entsprechend abgegebenen Kohlensäure. Solange derartige Bestimmungen einen großen Aufwand von Zeit und Apparaten erforderten (wie bei der Versuchsanordnung von Pettenkofer und Zuntz-Geppert), wurden solche Analysen nur selten ausgeführt. Magnus-Levy beobachtete Herabsetzungen bis zu 50% des Normalwertes. In neuerer Zeit ermöglichen die Respirationsapparate von Benedict und seinen Schülern, ferner der von Knipping ein exaktes Arbeiten auch in kurzfristigen Versuchen (von etwa 10—15 Minuten Dauer), und seit deren Einführung ist die Bestimmung des respiratorischen Stoffwechsels in Nordamerika und fast auch schon in den deutschen Landen zu einer allgemein gebräuchlichen klinischen Untersuchungsmethode geworden (Grafe, Hill, Bircher, Sturgis). An eigenen Fällen von Myxödem der Erwachsenen konnte ich Stoffwechseleinschränkungen um 30 und 35% feststellen. Es liegen insbesondere auch Beobachtungen bei kindlichen Kretinen und Strumektomien vor. Die Autoren (Cabot, Solgruber und Hendry, Staehelin, Hagenbach und Nager) berichten von Grundumsatzerniedrigungen bis um 50%.

Umgekehrt finden wir in der menschlichen Pathologie regelmäßig eine erhebliche Steigerung des Stoffwechsels bei den Fällen von M. Basedowii und den unter dem Namen der Thyreosen (Krecke) oder Hyperthyreosen (diese Bezeichnung scheint mir empfehlenswerter zu sein) zusammengefaßten Formen der Schilddrüsenhyperfunktionszustände. Das Verdienst, als erster (1893) diese Wirkung nachgewiesen zu haben, gebührt Fr. Müller, und zwar machte er seine Beobachtungen auf Grund einer Vergleichung der Nahrungsbilanz mit dem Verhalten des Körpergewichts seiner Patienten. Eine seiner Basedowpatientinnen hatte täglich einen N-Verlust von 0,94 g. Magnus-Levy wies dann die Stoffwechselsteigerung durch die respiratorische Gaswechselanalyse nach. Er fand Erhöhungen des Umsatzes bis zu 100%. Die besonders in letzter Zeit sehr zahlreich erschienenen Veröffentlichungen über Gaswechsel bei Hyperthyreoidismus bestätigen das (Du Bois, Mc Carthey, Wilson, C. M. und Dorothy Wilson, Lawrence, Frazier und Adler, Means, Segall und Means, Peterson und Walter, Roth, Pickard, Louks, Sturgis, Boothby und Sandiford, Lahey, Kowitz u. a.). Liebesny und Schwarz berichten gleichfalls von derartigen Stoffwechselsteigerungen, welche sie bei Fällen von Hyperthyreoidismus in Wien feststellen konnten. Sie erreichten allerdings nicht so hohe Steigerungen, wie die amerikanischen Autoren. Dieser Befund läßt sich meines Erachtens in Einklang bringen mit der Beobachtung von Curschmann, daß während der Unterernährungsperiode in den letzten Kriegsjahren und in der Nachkriegszeit die Basedowfälle sowohl der Zahl als besonders auch der Schwere nach abgenommen haben. Auch an den Wiener Fällen dürfte die Unterernährung einen hemmenden Einfluß auf die Schilddrüse ausgeübt haben. Die Stoffwechselsteigerung ist beim Hyperthyreoidismus so konstant und in allen klinisch einwandfreien Fällen so deutlich nachweisbar, daß mit Lahay der Satz aufgestellt werden kann: ein Hyperthyreoidismus ohne Grundumsatzerhöhung kommt nicht vor.

Die stoffwechselsteigernde Wirkung des Schilddrüsensekrets ist endlich nachweisbar, wenn man Menschen oder Tiere künstlich durch Zufuhr von Schilddrüsen-Substanz oder -Extraktion oder Thyroxin in einen hyperthyreotischen Zustand versetzt. Man erreicht solche Wirkung schon

durch Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten per os. Das Inkret verliert also seine Wirkung nicht, wenn es vor dem Übertritt in den Kreislauf dem Verdauungsprozeß ausgesetzt ist. Die Wirkung des oralen künstlichen Hyperthyreoidismus habe ich in einer Serie von 80 Stoffwechseluntersuchungen 1921/22 studiert und gefunden, daß Schilddrüsentrockensubstanz (Gl. thyreoidea sicc. Merck) zu 0,2 p. d. nicht nur imstande ist, ein Myxödem mit 35% Stoffwechseldefizit auf das normale Niveau zu bringen, sondern einem Normalen einverleibt konstant stoffwechselsteigernd wirkt. Es handelt sich da um Werte von +8 bis 17,5%. Die Wirkung kann mit Verzögerung bis zu 4 Wochen eintreten, das sind jedoch Ausnahmefälle. Fälle von Dystrophia adiposo-genitalis haben sich bei 0,6 g Schilddrüsentrockensubstanz als überempfindlich erwiesen, sowohl in subjektiven Beschwerden, als auch in dem Grade der Stoffwechselerhöhung, welche Werte von +50% erreichten.

Auch an Tieren sind solche Stoffwechselsteigerungen durch orale Zufuhr von Schilddrüsenprodukten nachgewiesen worden (Hildebrandt bei Ratten, Romeis, Abelin und Scheinfinkel an Amphibienlarven).

Die Wirkung des Thyroxin ist bei derartigen Versuchen ganz besonders intensiv. 1 mg steigert den Stoffwechsel bei einem Menschen von 75 kg um 2% (Kendall, Millet und Bowen). Der Höhepunkt der Wirkung ist am 10. Tage zu beobachten, der Effekt hält 3 Wochen nach Aussetzen des Präparates an.

Die klinische Verwendung des der Thyreoidea eigenen großen regulatorischen Einflusses auf die Energie- und Kraftwechselvorgänge führt uns zu einer recht brauchbaren Methode der Funktionsprüfung. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis der bei der Beeinflussung des Stoffwechsels sonst in Frage kommenden Faktoren. In erster Linie sind da Temperatursteigerungen zu berücksichtigen. Aus den zahlreichen calorimetrischen und respiratorischen Stoffwechselbestimmungen im Fieber (Grafe) geht hervor, daß, besonders in den letzten Tagen akuter mit Temperatursteigerung einhergehender Infektionen Steigerungen um 50% und mehr beobachtet werden, Werte, wie wir sie beim Hyperthyreoidismus kennen. Bei längerer Dauer der Krankheit und abnehmendem Ernährungszustand vermindert sich der Mehrverbrauch deutlich. Es ist ferner wertvoll zu wissen, wenn Hypothyreoidismus in Frage kommt, daß in den ersten fieberfreien Tagen als Ausdruck von Sparmaßnahmen des Körpers ein weiteres Absinken der Verbrennungsvorgänge einzutreten pflegt, so daß der Grundumsatz gegen die Norm vermindert erscheint. Ferner sind auch gelegentlich maligne Tumoren imstande, Stoffwechselsteigerungen zu verursachen. Allerdings ergeben die vorliegenden Untersuchungen (Grafe) keineswegs übereinstimmende und eindeutige Resultate. Cohnheim und von Dungern fanden Steigerungen bei Tiertumoren, wenn das Stadium der Kachexie eingetreten war.

Auch bei schweren Anämien kann eine Steigerung des Grundumsatzes beobachtet werden. Auch hier ist trotz der zahlreichen Bearbeitungen das vorliegende Material noch zu gering, um ins einzelne gehende Gesetzmäßigkeiten abzuleiten (Grafe). Eine sichere Steigerung wird bei den schweren Fällen (Hb unter 30%) beobachtet. Regelmäßige Steigerungen finden sich dagegen bei allen Formen der Leukämie. Es wird von Werten bis zu 100% berichtet (Übersicht bei Grafe). Auch bei Akromegalie sind gelegentlich Steigerungen festgestellt (Salomon, Magnus-Levy, Boothby, Means und Burgeß). Zuletzt wirkt Pellagra steigernd. Jones fand bei 7 Fällen regelmäßig eine

Stoffwechselerhöhung von 42—53 %. Eine Erniedrigung des Stoffwechsels finden wir, abgesehen vom Hypothyreoidismus hauptsächlich bei Hungerzuständen (vom 3. Tage an, Grafe), dann bei Zerstörungen des Hypophysenvorderlappens mit dem klinischen Bild der Simmondsschen hypophysären Kachexie. R. Plaut fand in zwei vorgeschrittenen Fällen Herabsetzungen von 30 %, in einem dritten noch nicht sehr entwickelten dagegen eine Steigerung von 28 %. Endlich wird bei einzelnen Fällen von M. Addisonii von einer Senkung des Grundumsatzes berichtet (Grafe). Wenn es also im Verlauf der klinischen Untersuchung gelingt, diese eben beschriebenen Zustände auszuschließen — das dürfte im allgemeinen möglich sein — so können wir mit einem großen Grad von Wahrscheinlichkeit den Funktionszustand der Schilddrüse aus dem Ergebnis der Stoffwechseluntersuchung ableiten. Das ist uns wertvoll in zweierlei Hinsicht: erstens zur Stellung der Diagnose, zweitens zur Kontrolle der Therapie bei Hyper- und Hypofunktionserscheinungen der Thyreoidea. Diagnostisch vermögen wir durch Bestimmung des Grundumsatzes und Vergleich des Wertes mit dem Normalwert von den Hyperthyreosen abzutrennen hauptsächlich die sich durch Erscheinungen von erhöhter Erregung des vegetativen Nervensystems manifestierenden Neurosen, und ferner die initialen Fälle der Lungentuberkulose, welche ja gelegentlich mit den unentwickelten Formen des M. Basedowii eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen können.

Solche differentialdiagnostischen Schwierigkeiten mögen Veranlassung sein zu Widersprüchen zwischen rein klinischer und pathologischer Bearbeitung, wie sie in den Abhandlungen von Kehl und v. Brandenstein, welche etwa zu gleicher Zeit das Material von Hamburger Tuberkulosefällen untersucht haben. v. Brandenstein fand an 100 Lungentuberkulösen, 30 Männern und 70 Frauen, eine Schilddrüsenvergrößerung bei 6 Männern und 29 Frauen und glaubt darunter 6 ausgesprochene Fälle von M. Basedowii und 19 Formes frustes gefunden zu haben, und zwar ausschließlich im 1. und 2. Stadium der Lungentuberkulose. Kehl untersuchte pathologisch-histologisch 50 Strumen von Tuberkulosen im 3. Stadium und fand nicht ein einziges Mal Veränderungen, die im Sinne eines M. Basedowii hätten gedeutet werden können.

Das Verfahren der respiratorischen Stoffwechseluntersuchung bei der Differentialdiagnose des M. Basedowii hat sich uns und vielen anderen Untersuchern als durchaus brauchbar erwiesen (Kay, Frazier und Adler, Russell, Millet und Bowen, Louks, Pickard, Mc Caskey, Du Bois, Wilson und Wilson, Lawrence, Boothby und Sandiford, Lahey, Bircher, Hill).

Ferner kann die Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels dazu herangezogen werden zu entscheiden, ob Störungen, welche sich während der Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten bei den Patienten einstellen, etwa auf einen medikamentösen Hyperthyreoidismus zurückzuführen sind. In diesem Falle werden wir immer folgerichtig einen gesteigerten Stoffwechsel nachweisen. Auf diese Weise konnte ich feststellen, daß Fälle von Dystrophia adiposo-genitalis eine vermehrte Empfindlichkeit Schilddrüsenpräparaten gegenüber besitzen.

Unterfunktionszustände der Schilddrüse, also alle in die Myxödemgruppe gehörigen Krankheitsbilder, werden besonders deutlich durch den Grundumsatz nachgewiesen und können sehr leicht geklärt werden, wenn etwa

differentialdiagnostisch Adipositas in höherem Alter oder Herzmuskelinsuffizienz mit Kreislaufstörungen in Frage kommen. Wohl nur ausnahmsweise kommen Fälle von Nephrosen hier auch in den Bereich der Erwägung.

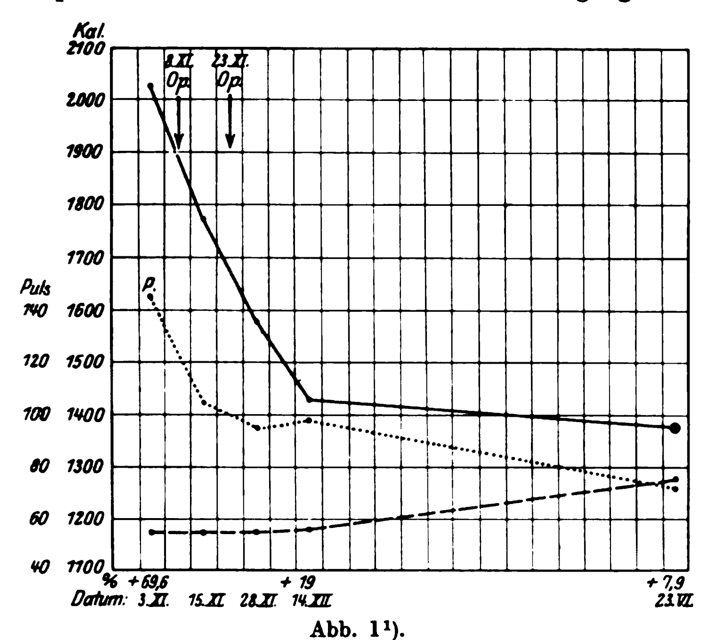


Abb. 1[1]).

(Aus Kowitz, Über Beobachtungen usw., Klin. Wochenschr. Bd. 3, S. 2243. 1924, Abb. 2.)

In **therapeutischer Hinsicht** bedienen wir uns ebenfalls der Bestimmung des Stoffwechsels mit gutem Erfolg, wenn wir uns bei Anomalien der Schilddrüsenfunktion Rechenschaft darüber abgeben wollen, wie weit unsere Therapie wirksam ist. Bei den Hyperthyreosen begleiten wir auf diese Weise die chirurgische Therapie (Strumektomie oder zweizeitige Hemistrumektomie, Ligatur der vier Arterien), ferner die Röntgentherapie und interne Maßnahmen. Über unser Vorgehen dabei habe ich auf dem diesjährigen nordwestdeutschen Internistenkongreß in Rostock berichtet. Als Beispiel bringe ich zwei Kurven. Abb. 1 zeigt die Stoffwechselkurve bei einem Fall von M. Basedowii, welcher mit einer Erhöhung des Grundumsatzes mit $+69{,}6^0/_0$ aufgenommen wurde; durch die in einem Zwischenraum von 14 Tagen vorgenommene doppelseitige Hemistrumektomie sinkt die Kurve ziemlich rasch ab und nähert sich dem Normalgrundumsatz in 5 Wochen auf $+19^0/_0$; eine Nachuntersuchung nach $^1/_2$ Jahr ergab bei dem Patienten einen normalen Wert: $+7.9^0/_0$. Aus der Kurve

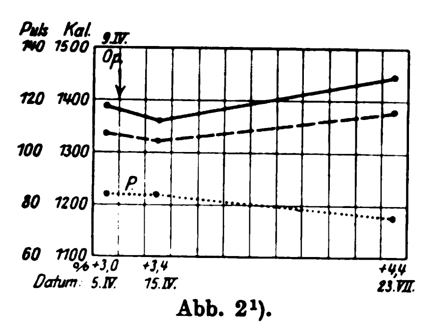


Abb. 2[1]).

[1]) Die ausgezogene Linie bedeutet den festgestellten Grundumsatz, die gestrichelte den Soll-Grundumsatz (nach Benedict) in Calorien, die punktierte die Pulsfrequenz. Der eingekreiste Wert ist nach der Entlassung des Patienten ambulant bestimmt.

ist gleichzeitig erkennbar, wie die Pulsfrequenz dem Grundumsatz parallel geht und wie der Soll-Grundumsatz allmählich steigt als Ausdruck der Gewichtszu-

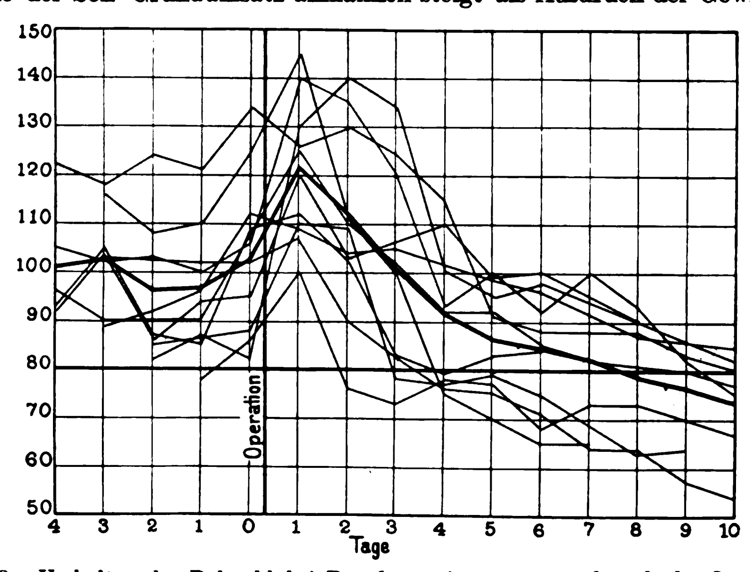


Abb. 3. Verhalten der Pulszahl bei Basedowpatienten vor und nach der Operation. (Nach Segall und Means.)

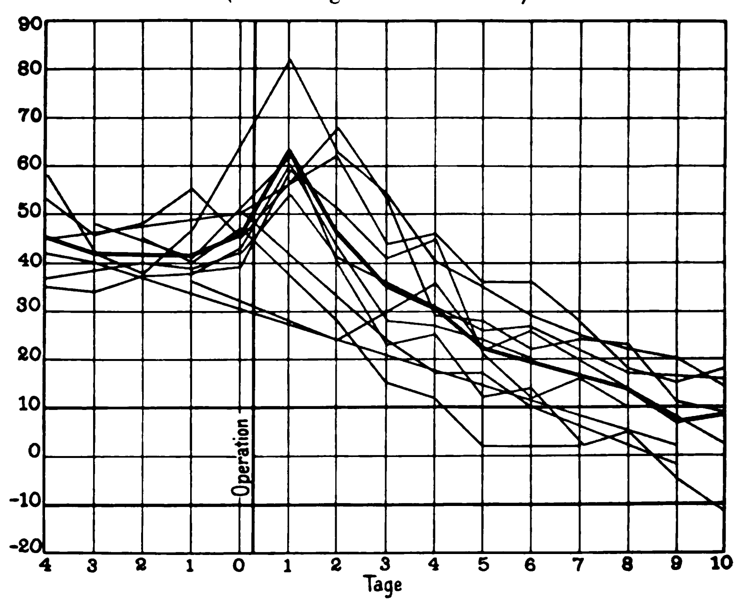


Abb. 4. Verhalten des Grundumsatzes an Basedowpatienten vor und nach der Operation. (Nach Segall und Means.) Die stark angezogene Linie bedeutet den Durchschnitt der Werte.

nahme des Patienten. Die Abb. 2 bringt ein Beispiel dieser Verhältnisse bei Struma colloides diffusa. Hier ist der Grundumsatz von vorneherein normal und wird durch die Entfernung des größten Teiles der funktionell minderwertigen

Kolloidstruma so gut wie gar nicht berührt. Entsprechende Untersuchungen liegen auch von den bereits oben erwähnten amerikanischen Autoren vor. Besonders hervorzuheben sind hier die Arbeiten von Peterson und Walter (2500 Beobachtungen an 1200 Personen), Sturgis (Beobachtung eines Basedowpatienten 192 Tage lang), und Segall und Means, welche den Einfluß der Operation in täglichen Stoffwechselbestimmungen 4 Tage vor bis 10 Tage nachher verfolgen (Abb. 3 und 4).

Ganz analog sind wir imstande, die Therapie bei Myxödem auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Hier pflegt die Kurve des Grundumsatzes in der Regel sehr instruktive Bilder zu geben; Abb. 5 zeigt die Kurve von einem Patienten, welcher mit 35 % Stoffwechseldefizit eingeliefert wurde und welcher in 14 Tagen bei täglich 0,6 Glandul. thyr. sicc. Merck seinen normalen Umsatz annähernd erreichte. In den nächsten 14 Tagen hielt er sich auf dieser Höhe bei 0,3 g täglich,

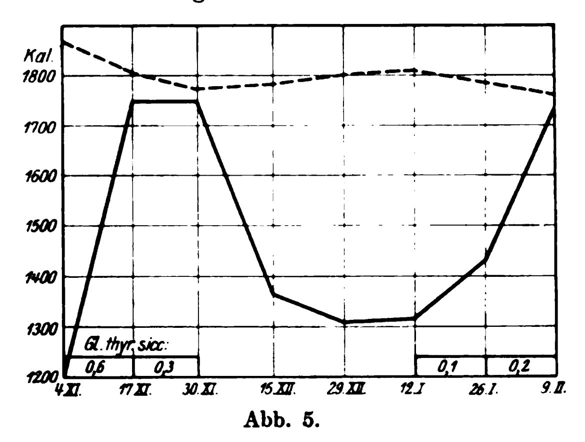


Abb. 5.

nach Absetzen des Medikaments fiel er dann rasch wieder in sein Defizit zurück, welches dann bei 0,1 g täglich zum Teil, bei 0,2 g vollständig ausgeglichen wurde. Die klinischen Symptome gingen diesem Verhalten der Kurve durchaus parallel.

Schließlich können wir die Bestimmung des Grundumsatzes dazu verwerten festzustellen, ob wir Schilddrüsenpräparate, welche wir normalen Menschen, besser noch Myxödemkranken verabfolgen, wirksam sind und in welchem Grade das geschieht. Ich konnte so z. B. in meinen früheren Untersuchungen feststellen, daß von den Merckschen Tabletten 0,2 g Trockensubstanz pro Tag im Verlaufe von 14 Tagen beim Erwachsenen von etwa 75 kg eine deutliche Erhebung des Grundumsatzes bewirken. Wir können außerdem auch quantitative Schätzungen der in den Tabletten enthaltenen Substanz, des Thyroxins, vornehmen, wenn wir die Angabe Kendalls (von Mille und Bowen bestätigt) berücksichtigen, daß 1 mg Thyroxin bei einem Menschen von 75 kg den Stoffwechsel um 2 % in die Höhe setzt.

c) Wasser- und Salzstoffwechsel.

Zu den Funktionen der Schilddrüse gehört ferner die Beeinflussung sowohl der Wasser- als auch der Kochsalzausscheidung aus dem Körper, beides in förderndem Sinne. Die Tatsache war bereits schon früher bekannt (Magnus-Levy, Fr. v. Müller). Eppinger machte dann 1917 diese Beziehung zum

Gegenstand einer sehr eingehenden klinisch-experimentellen Studie. In seinen Tierversuchen vermochte er nachzuweisen, daß unter dem Einfluß von Schilddrüsenfütterung das per os gereichte Wasser in 3 Stunden nicht wie normalerweise zu 60 $^0/_0$, sondern völlig im Harn wiedererscheint; wurden die Tiere

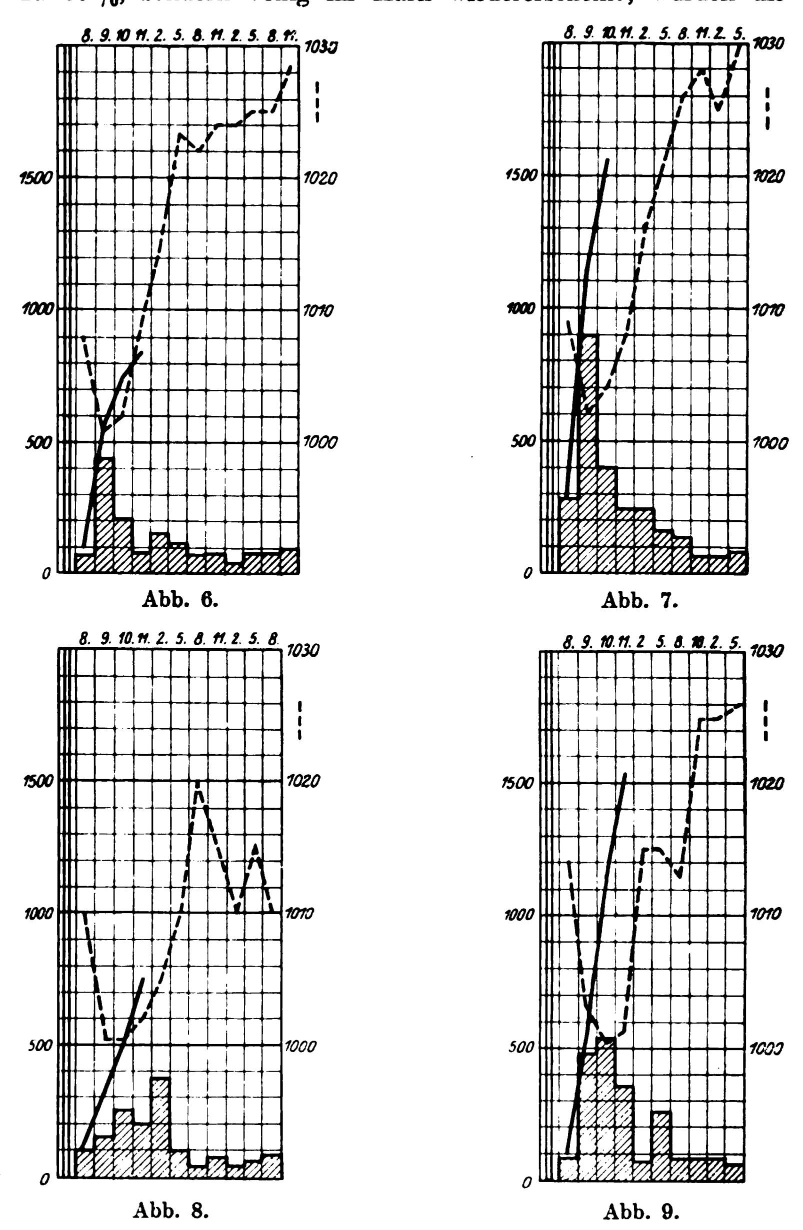


Abb. 6. Abb. 7.

Abb. 8. Abb. 9.

Einfuhr 1500 ccm Wasser um 7 Uhr. Die Stäbe bezeichnen die ausgeschiedenen Wassermengen, die gestrichelte Linie das spezifische Gewicht, die ausgezogene die Summe der Harnmengen in den ersten Stunden.

(Aus Kowitz, Experimentelle Untersuchungen zu dem Problem der Schilddrüsenfunktion. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 457 ff. 1923, S. 483 u. 484.)

thyreoidektomiert, so erschien nach 3 Stunden nicht 60, sondern $30^{0}/_{0}$ der eingeführten Menge wieder. Unter die Haut eingespritzte Salzlösungen wurden beim schilddrüsengefütterten Hund rascher als beim normalen ausgeschieden, beim thyreopriven Tier blieben sie bis 48 Stunden und länger liegen. Der Myxödematöse saugt wie mit einem Schwamm im Unterhautgewebe gierig Wasser und Salz auf, einerlei, ob sie per os oder subcutan eingeführt werden. Schilddrüsengaben veranlassen diesen Schwamm sehr rasch zur Abgabe beider Substanzen. Der Angriffspunkt der Schilddrüse liegt nicht in der Niere, sondern in der Haut. Diese Feststellungen wurden von verschiedenen Nachuntersuchern bestätigt (Meyer-Bisch, Schaal). Daß der Schilddrüsensubstanz entquellende Funktion zukommt, geht auch aus den Beobachtungen von Veil und Bohn hervor. Bemerkenswert sind auch die Versuche von Fujimaki und Hildebrandt an Kaninchen. Die Injektion von 1 mg Thyroxin bewirkte lange und hochgradige Hydrämie, starke Wasser- und Kochsalzausfuhr. Daß die Thyroxinwirkung peripher angreift, konnten die Autoren dadurch nachweisen, daß sie denselben Effekt erzielten, wenn sie dem Versuchstier das Halsmark im 7. Segment durchschnitten. Der Einfluß der Schilddrüse auf den Wasser- und den Salzhaushalt ist auch mit einfachen Mitteln am Menschen zu demonstrieren mit Hilfe des Wasser- und des Konzentrationsversuchs. Abb. 6 und 7 läßt einen Versuch vor und nach einer 14tägigen täglichen Thyreoidingabe von 0,3 g Trockensubstanz bei einem Patienten mit Aorteninsuffizienz erkennen. Deutlich ist die Zunahme der Ausschwemmungsbereitschaft, bereits nach 3 Stunden werden die eingeführten 1500 ccm überschritten. Abb. 8 und 9 illustriert die Diurese vor und nach der Schilddrüsenbehandlung bei dem bereits oben erwähnten Fall mit Myxödem. Wir erkennen hier nicht nur eine Zunahme der Wasser-, sondern auch der Salzausscheidung, wie er aus dem höheren spezifischen Gewicht hervorgeht. Bei thyreopriven Tieren ist die Ausscheidung von Chlor, Kalk, Phosphor und Magnesia im Harn und Kot vermindert; nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen steigen die Werte wieder an (Biedl).

d) Wärmeregulation.

Die Beteiligung der Schilddrüse an der Wärmeregulation verdient im Anschluß an die Stoffwechseleinwirkungen besprochen zu werden, weil sich hier mancherlei Berührungspunkte ergeben. Sie hat in der Literatur der letzten Jahre eine mehrfache Beachtung erfahren, ohne daß jedoch ihre Rolle eindeutig entschieden wäre.

Sehr wertvoll waren zunächst die Untersuchungen von Leo Adler an Winterschläfern. Er konnte einmal an Fledermäusen und Igeln histologisch nachweisen, daß in den Schilddrüsen im Herbst Rückbildungserscheinungen auftreten, welche eine sehr starke Atrophie des Organs herbeiführen können. Injizierte er nun Schilddrüsenextrakt während des Winterschlafs, so stieg die Temperatur von 6 auf etwa 34° unter Zunahme der Atemfrequenz, und es trat schließlich eine Zeitlang völliges Erwachen ein. In weiteren Versuchen durchschnitt er den Tieren das Halsmark oder exzidierte die Regio subthalamica und schaltete so die zentrale Nervenregulation aus. Durch Ergotoxinvergiftung konnte er die Sympathicusendapparate lähmen. In beiden Fällen bekam er ebenfalls die Schilddrüsenwirkung. Er schließt daher, daß der Angriffspunkt der Wirkung weder das Wärmezentrum noch der periphere Sympathicus ist,

sondern die Orte der Wärmebildung selbst. Umgekehrt hat Kälte und Wärme einen Einfluß auf die Entwicklung der Schilddrüsen. Das konnte Leo Adler ebenfalls zeigen, indem er Froschlarven bei verschiedener Temperatur hielt. In den Hitzekulturen wurden die Schilddrüsen kleiner angelegt und verkleinerten sich bei der weiteren Entwicklung noch mehr. Bei niederen Temperaturen nahmen die Drüsen zu, das Follikelepithel wucherte, das Kolloid verflüssigte sich. An Hausmäusen, welche teils bei 32—40°, teils bei 4—7° gehalten wurden, konnte Hart dieselben Erscheinungen feststellen. Für den Menschen war die Beobachtung von Gerty Cori bedeutungsvoll: an einem kongenital myxödematösen Kinde von 4 Jahren bewirkt ein Bad von 25° und 10 Minuten Dauer einen stärkeren Abfall der Körpertemperatur (33 statt 36°) und eine sehr verzögerte Wiedererwärmung. Die Ausgangstemperatur wird erst nach 14, statt wie beim Gesunden nach $1^1/_2$ Stunden erreicht. Nach Schilddrüsenbehandlung ist der Absturz ebenfalls stark, die Wiedererwärmung jedoch normal. Dieselben Erscheinungen konnte Cori dann später in Versuchen an zwei der Schilddrüse beraubten Kaninchen experimentell wiederholen. Mansfeld und Pap untersuchten die Schilddrüseneinwirkung an nach Langendorf isolierten Kaninchenherzen, welche sie durchströmen ließen von dem Serum von Tieren, die vor der Tötung teils abgekühlt, teils erwärmt waren. Die Wärmebildung wurde an der Zuckerverbrennung der isolierten Herzen gemessen. Bei Durchströmung mit dem Serum abgekühlter Tiere war der Zuckerverbrauch des Herzens abnorm hoch, bei Serum erwärmter Tiere abnorm gering. Die Wirkung fehlte, wenn die Tiere vorher thyreoidektomiert waren. Die Autoren nehmen daher an, daß Tiere, welche gegen Kälte oder Wärme eine Regulation vorzunehmen haben, in ihrem Serum chemische Stoffe, „Heizhormone" bzw. „Kühlhormone" führen. Wir kommen meines Erachtens ohne diese immerhin etwas gezwungene Theorie aus, wenn wir annehmen, daß in die Blutbahn der abgekühlten Tiere mehr, in die der Wärmetiere weniger Thyroxin als unter gewöhnlichen Bedingungen sezerniert wurde.

Schenk kam zu ähnlichen Resultaten. Bei Unterkühlungsversuchen am Kaninchen stellte er fest, daß die Strumektomie den Wiederanstieg der Temperatur um $1—1^1/_2$ Stunden verzögerte; in einer anderen Versuchsserie fand er, daß Seruminjektionen bei Normaltieren intravenös den Stoffwechsel höchstens bis zu einer Steigerung von 10% veränderten. Serum abgekühlter Tiere ließ dagegen den Sauerstoffverbrauch schilddrüsenloser Kaninchen um 39, 48 und 13% ansteigen; das Serum abgekühlter schilddrüsenloser Tiere war unwirksam. Pfeifer kommt in Meerschweinchenversuchen zu ähnlichen Ergebnissen wie Cori und Schenk. Den Ergebnissen dieser Autoren stehen eine Reihe von negativen Befunden anderer Forscher gegenüber. Hildebrandt experimentierte an Ratten und stellte fest, daß die chemische Wärmeregulation nach der Thyreoidektomie qualitativ und auch annähernd quantitativ gleich dem Verhalten bei normalen Tieren ist, Grafe und v. Redwitz beobachteten am Hunde, daß die chemische Wärmeregulation vor und nach der Exstirpation der Schilddrüse gleich abläuft, auch der durch Infektion mit Bac. suipestifer erzeugte Fieberstoffwechsel verhält sich in beiden Zuständen gleich. Auch Isenschmidt konnte an Kaninchenversuchen mit und ohne Brustmarkdurchschneidung einen Einfluß der Thyreoidektomie auf die Wärmeregulationsbreite nicht erkennen. Ascher und Nyffenegger machten Kaninchenversuche und

beobachteten die Wirkung des Wärmestichs vor und nach der Thyreoidektomie. Nach dem zweiten Wärmestich war die Steigerung der Körpertemperatur geringer und kürzer. Daß es aber zu einer Wärmestichreaktion kommt, beweist, daß die Schilddrüse dazu nicht unbedingt erforderlich ist.

Auch die Beobachtung von Kepinow und Metallnikow, daß thyreoidektomierte Kaninchen bei Infektion mit Tuberkulose keinen Fieberanstieg, wohl aber toxische Erscheinungen erkennen ließen, demonstriert die Wärmeregulationsfunktion der Schilddrüse.

Wenn Marco fand, daß bei M. Basedow die Perspiratio insensibilis gesteigert ist, wenn ferner Benedict feststellen konnte, daß der Grad der Perspiratio insensibilis stets dem Grundumsatz parallel geht, so ist das der Ausdruck einer mechanischen Wärmeregulierung, welche bei Stoffwechselsteigerungen einen Temperaturanstieg verhindert.

e) Ernährung.

Die Beziehung der Schilddrüse zur Ernährung ist eine zweifache: einmal wirkt sie bei der sehr großen Bedeutung, welche sie für die Regulation des Gesamtstoff- und Kraftwechsels besitzt, bestimmend auf den Ernährungszustand des Organismus. Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß bei den Zuständen von Hyperthyreoidismus, welche mit einer Grundumsatzsteigerung bis zu 100% einhergehen, ein erheblicher Teil der Nahrung durch den auf das Konto der Schilddrüseneinwirkung zu setzenden Mehrverbrauch verloren geht, daß also eine Unterernährung stattfinden muß bei einer für den entsprechenden Normalen ausreichenden Calorienzahl. Auf der anderen Seite ist klar, warum Myxödomatöse mit sehr wenig Nahrung bestehen können. Zweitens ist aber die Funktion des Organs deutlich abhängig von der Art und dem Ausmaße der zugeführten Nahrung. Das konnte Curschmann demonstrieren an der Unterernährungsperiode der Kriegs- und Nachkriegszeit. Er stellte fest, daß die Zahl und die Schwere der Basedowfälle abnahmen, in der Zeit reichlicher Ernährung dagegen wieder zunahmen. Die Beobachtungen von Harries bieten eine Erklärung für diese Feststellung. Das Thyroxin ist ein Abkömmlung des Tryptophans; normalerweise wird nur ein Teil des im Darm gebildeten Tryptophans resorbiert, der Rest zu Indol- und Skatolverbindungen abgebaut und mit dem Harn ausgeschieden. Bei allen von Harries untersuchten Basedowpatienten fehlte Indican im Harn. Er nimmt daher an, daß beim M. Basedowii die Indolbildner im Darmkanal fehlen und daß daher das gesamte Tryptophan resorbiert und der Schilddrüse zur Thyroxinbildung zugeführt wird. Entsprechend äußert sich auch Brown. Ehrstrom gibt gestützt auf die Untersuchungen von Fürth und Lieben einige Zahlen: da das Tryptophan vom Organismus nicht synthetisch dargestellt werden kann, muß es aus der Nahrung gewonnen werden. Der Tagesbedarf beträgt für einen Erwachsenen von 70 kg 2,5—3,2 g. Nun ist der mittlere Tryptophangehalt der Nahrungseiweißstoffe 2—2,4%, es wären also täglich etwa 100 g Eiweiß erforderlich, um das für den Organismus nötige Tryptophan zu liefern. Man kann sich also die Curschmannsche Beobachtung so erklären, daß in Zeiten der Unterernährung die zur Überfunktion neigende Schilddrüse ihre Überproduktion von Thyroxin herabzumindern oder einzustellen gezwungen ist, weil es ihr an dem erforderlichen Rohmaterial, dem Tryptophan, fehlt.

Es liegen ferner Mitteilungen vor, nach denen es auch bei sehr fettreicher Diät bei Hunden zu einer Hyperplasie der Schilddrüse kommt (Mellanby und Mellanby), welche dann im histologischen Bild einem Basedowkropf sehr ähnelt. McCarrison konnte bei Tauben durch Fütterung mit Fett und auch mit ungesättigten Fettsäuren (Ölsäure) Schilddrüsenhyperplasie mit M.-Basedow-Erscheinungen hervorrufen.

f) Immunkörperbildung und anaphylaktische Sensibilisierung.

Über die Rolle, welche die Schilddrüse bei den Vorgängen der Abwehr des Organismus gegen Infektionen und bei der Entstehung der Anaphylaxie spielt, sind besonders in den letzten Jahren mehrere Untersuchungen angestellt worden. Sie führten mehrfach zu ganz entgegengesetzten Resultaten. Einiges kann man aber immerhin aus ihnen entnehmen: Houssay und Sardelli untersuchten die Widerstandskraft von Meerschweinchen und Kaninchen nach der Thyreoidektomie gegen Diphtheriebacillen, Diphtherie-, Tetanus- und Kobratoxin und fanden keine Abweichung von dem Verhalten bei normalen Tieren. Flechseder beobachtete bei Typhuskranken mit Struma parenchymatosa einen günstigeren Verlauf der Krankheit. Der Versuch einer Erhöhung der Widerstandskraft durch Verabreichen von Schilddrüsenpräparaten hatte aber keinen Erfolg. Wenn Képinow und Metalnikow an schilddrüsenlosen Meerschweinchen nach Tuberkuloseinfektion einen Fieberanstieg vermissen, so ist das wohl auf eine Störung der Wärmeregulation zurückzuführen, denn die Tiere hatten toxische Erscheinungen. Sensmann untersuchte sowohl an Kaninchen als auch an Hunden die Antikörperbildung nach Behandlung mit mehreren Antigenen. Weder die Thyreoidektomie, noch die Kastration setzte die Fähigkeit der Antikörperbildung herab, vielfach ergaben sie im Gegenteil höhere Titer. Zu einem ähnlichen Resultat kam Take bei analogen Versuchen an Kaninchen mit Erythrocyten und Typhusbacillen. Positive Befunde sah Pearce und van Allen. Sie beobachteten, daß schilddrüsenlose Kaninchen eine geringere Resistenz gegenüber dem Pearce-Brownschen transpantablen epithelialen Hodentumor aufwiesen. Es traten reichlich Metastasen auf.

Die Frage, ob zur Entwicklung einer Anaphylaxie die Schilddrüse funktionstüchtig sein muß, ist noch ungeklärt. Sie wird bejaht von Lanzenberg und Képinow, welche feststellten, daß der Chok ausbleibt, wenn die Meerschweinchen bereits vor der Sensibilisierung der Schilddrüse beraubt wurden, nicht dagegen, wenn das hinterher geschah. Waehle untersuchte den Peptonchok an Hunden und Kaninchen. Nach der Thyreoidektomie stellte er fest, daß vom 2.—20. Tage am Kaninchen kein Chok auslösbar war, wenn er aber eine Injektion von sympathikomimetischen Drüsenextrakten (Schilddrüse, Hypophysenvorderlappen oder Nebenniere) vorausschickte, so war die Chokerzeugung wieder möglich. Andererseits konnte Képinow an Meerschweinchen feststellen, denen man an den zwei der Reinjektion vorausgehenden Tagen 0,01 g Schilddrüse per os gab, daß die Reinjektion keinen oder nur einen abgeschwächten Chok ergab, daß dagegen große Dosen Schilddrüse, per os gegeben, den Chok nicht nur abschwächen, sondern im Gegenteil verstärken. Böttner machte die Beobachtung, daß Menschen mit Basedowscher Krankheit wie überhaupt mit Störungen der inneren Sekretion und labilem Nervensystem besonders zu anaphylaktischen Reaktionen neigen. Houssay und Sordelli

fanden, daß sich ein derartiges Ausbleiben der Anaphylaxie wohl bei Meerschweinchen, nicht jedoch bei Hunden und Kaninchen durch die Thyreoidektomie erreichen läßt. Appelmans bestreitet auch den Einfluß der Schilddrüse bei der Meerschweinchenanaphylaxie, einerlei ob die Schilddrüsenentfernung vor, während oder nach der sensibilisierenden Antigeninjektion ausgeführt wird. Pistocchi konnte durch seine Versuche eine Klärung dieser Widersprüche herbeiführen: er stellte nämlich an Meerschweinchen fest, daß der Chok gemildert wurde, wenn den Tieren zunächst die Schilddrüse exstirpiert, dann die Sensibilisierung ausgeführt wurde und einige Tage vor der zweiten Injektion Schilddrüsenextrakt gegeben wurde. Der gewöhnliche Peptonchok wurde durch die vorausgegangene Thyreoidektomie nicht verändert. Er ist der Ansicht, daß die Schilddrüse wohl den Sensibilisierungsvorgang, nicht aber den Chok beeinflussen kann. Die Exstirpation hatte keine Wirkung, wenn das Tier schon sensibilisiert war. Wurde erst thyreoidektomiert, dann nach 8 Tagen sensibilisiert, so traten zwar keine äußeren Zeichen der Anaphylaxie auf, wohl aber entsprechende Blutveränderung (Eosinophilie). Widal und Abrami bringen das Asthma bronchiale als Überempfindlichkeitsumstand mit Hyperthyreose in Zusammenhang und berichten in einer klinischen Arbeit über gute Erfolge mit Röntgenbestrahlung der Schilddrüse bei Fällen, bei welchen Asthma bronchiale mit M. Basedowii kombiniert vorkam. Thomas und Delhougne erörtern ebenfalls die Frage: Schilddrüsenfunktion und Immunität, können aber aus ihrem Material — 73 Schilddrüsen von Kindern — keine eindeutigen Schlüsse ziehen. Sehr beachtenswert sind in diesem Zusammenhange die Phagocytoseversuche von Leon Asher. Er setzte durch Aleuronatinjektionen bei Kaninchen ein peritoneales Exsudat, punktierte nach 12 Stunden und versetzte es mit Kohlensuspension. Die Leukocyten wurden dann mikroskopisch ausgezählt. Von Normaltieren phagocytieren 30—33% der Leukocyten des Exsudats die Kohlenteilchen, bei schilddrüsenlosen Tieren jedoch nur 4—7%. Wir erkennen also auch hier wieder einen Einfluß der Schilddrüsentätigkeit auf die Zelle im Sinne einer Anspornung.

g) Der Einfluß auf Regenerations- und Reparationsvorgänge.

Die klinische Beobachtung hauptsächlich hat einen fördernden Einfluß der Schilddrüse bzw. des Schilddrüsenextraktes bei Regenerationsvorgängen erkennen lassen. Eppinger berichtet, daß es durch lokal aufgeträufelten wässerigen Schilddrüsenextrakt gelingt, die Wunden mit mangelnder Heilungstendenz zur Granulation und zu besonders starker Epithelialisierung zu bringen. Er erwähnt dabei frühere Versuche, bei denen sich herausstellte, daß Kaninchen an einer $^2/_3$—$^3/_4$-Leberexstirpation regelmäßig zugrunde gingen, wenn sie vorher strumektomiert waren. Von den Tieren mit erhaltenen Schilddrüsen kamen 40% durch und lebten bis 4 Wochen. Die verzögerte Heilungstendenz bei gewissen Wunden stellt er sich so vor, daß die Membranen in der Umgebung weniger durchlässig wären, also den Zutritt des Schilddrüsensekrets verhinderten. Auch bei Fällen aplastischer Anämie beobachtete Eppinger durch Schilddrüsengaben einen günstigen regeneratorischen Einfluß. Danzer gab bei Pleuraergüssen in Fällen von Pneumonie und anderen Infektionskrankheiten Schilddrüsenpulver oder Thyroxin und beobachtete eine überraschend schnelle Resorption. Es bleibt hier allerdings die Frage, ob diese Erscheinung als rein

reparatorischer Vorgang oder als eine Einwirkung auf den Wasserstoffwechsel anzusprechen ist. Walter hat eingehende Untersuchungen über den Einfluß der Schilddrüse auf die Regeneration der peripheren markhaltigen Nerven angestellt und konnte durch Schilddrüsenexstirpationen bei Kaninchen nachweisen, daß eine so starke Hemmung der Degenerations- und Regenerationsvorgänge eintritt, daß nach 2 Monaten auch an der Verletzungsstelle fast gar keine neuen Markfasern gebildet sind. Er nimmt eine spezifische Wirkung der Schilddrüse auf die an der Degeneration und Regeneration der Nerven beteiligten nervösen Elemente (Ganglienzellen und Schwannsche Scheiden) an. Durch Fütterung mit Schilddrüsensubstanzen konnte er ein sofortiges Wiedereinsetzen des Degenerations- und Regenerationsvorgangs erzielen und die Wirkung der Schilddrüse fast völlig ersetzen. Auffällig sind die Versuche von Pawlowsky. Er amputierte Extremitäten von Triton taeniatus in verschiedener Höhe und fütterte einen Teil der Versuchstiere mit Thyreoidin. Die Regeneration setzte bei diesen Tieren verspätet ein und eine geringere Endgröße des Regenerates war das Resultat. Diese Hemmung wird auf die allgemeine Stoffwechselstörung durch den alimentären Hyperthyreoidismus zurückgeführt. Mittelgroße Blutverluste ersetzt ein schilddrüsenloses Tier nach Asher und Furuya viel langsamer als ein normales. Dasselbe gilt von der Regeneration erzeugter Haardefekte.

h) Das Verhalten gegenüber Giften.

Reid Hunt entdeckte, daß mit Schilddrüsensubstanz gefütterte Mäuse eine erhöhte Resistenz gegenüber der Vergiftung mit Acetonitril (Methylcyan: CH_3CN) besitzen. Füttert man weiße Mäuse mit geringen Mengen trockener Schilddrüse (0,1 mg), so erlangen sie in 11 Tagen eine solche Resistenz gegen subcutan injiziertes Acetonitril, daß sie das 20fache der sonst tödlichen Dosis vertragen können. Entsprechend bewirkt auch die Verfütterung des Blutes Basedowkranker eine Resistenzerhöhung. Man hoffte lange Zeit aus diesen Beobachtungen eine zuverlässige Prüfungsmethode auf Anwesenheit von Schilddrüsensubstanzen gewinnen zu können. Weitere Untersuchungen verschiedener Autoren (Reid Hunt, Ghedini, P. Trendelenburg) ergaben jedoch, daß die hier vorliegenden chemisch-biologischen Vorgänge sehr kompliziert sind, denn einmal ist der Ausfall des Versuches bei den verschiedenen Tieren zum Teil ganz entgegengesetzt — z. B. findet sich bei der Maus Resistenzerhöhung, bei Ratten und Meerschweinchen Resistenzerniedrigung —, ferner spielen Abstammung, Lebensbedingungen und die Ernährung der Tiere vor dem Versuch eine Rolle. Zwieback bewirkt eine starke Empfindlichkeit, Hafer-Wasserernährung, ferner Lebersubstanzen eine große Resistenz. Bei der Schilddrüsenfütterung geht die Wirkung dem Jodgehalt parallel, Jodkali allein dagegen wirkt nicht (Miura), ebensowenig das Jodthyrosin. Außer der Schilddrüse wirken ferner Ovarien, Hoden, Prostata, Hypophyse und Brustdrüse resistenzvermehrend (Hunt, Gellhorn). Auch die Thyreoidektomie nach vorausgehender resistenzsteigernder Ernährung ist von Einfluß. Wenn die Hoffnung einer praktischen Verwertbarkeit der Methode zum Nachweis des Schilddrüseninkrets auch nicht erfüllt wurde, so lassen diese Untersuchungen doch erkennen, daß die Schilddrüsensubstanz die Wirkung besitzt, unter gewissen Vorbedingungen eine erhöhte Resistenz gegen einzelne Gifte hervorzubringen.

In diesem Zusammenhang mag erwähnt werden, daß Bram mit einer pharmakologischen Methode hyper- und hypothyreotische Kröpfe zu unterscheiden suchte. Er glaubte festgestellt zu haben, daß der hyperthyreotische Mensch solche Dosen Chinin wochenlang ohne Beschwerden verträgt, auf welche der normale oder hypothyreotische mit toxischen Erscheinungen reagiert (4×0,6 g Chinin. hydrobromic.). Seine Angaben wurden jedoch nicht bestätigt (Sainton und Schulmann).

B. Beziehungen zu anderen Organen und Systemen.

Wenn nach der Besprechung der Allgemeinwirkungen die Beziehungen zu den einzelnen Organen oder Organsystemen, soweit daraus eine Funktion der Schilddrüse erkennbar ist, besprochen werden soll, so treffen wir hier auf wesentlich kompliziertere Bedingungen, denn es handelt sich hier meistens um gegenseitige Beeinflussungen, Wechselwirkungen, bei denen im allgemeinen mit den uns möglichen Methoden nicht immer mit Sicherheit festzustellen ist, welches die übergeordnete oder primäre Wirkung darstellt.

a) Endokrine Drüsen.

Das gilt vor allem in den Beziehungen der Schilddrüse zu den anderen endokrinen Organen.

Die Hypophyse erleidet nach Thyreoidektomie eine Veränderung im Sinne einer Vergrößerung des drüsigen Anteils (Rogowitsch, Biedl, Gozzi) mit Vakuolenbildung im Protoplasma der vergrößerten Hauptzellen (Hofmeister, Tatum). Die Vermehrung der Hauptzellen gestattet nach Berblinger bei der Autopsie die Diagnose Myxödem. Überhaupt scheinen die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen dadurch am besten charakterisiert zu sein, daß sie gegenseitig voneinander gewisse Funktionen übernehmen können. Dafür lassen sich Versuche von Larson verwerten, welcher thyreoidektomierte Ratten mit Hypophysenvorderlappen fütterte und im Vergleich zu Kontrollversuchen feststellte, daß die Verfütterung bis zu einem gewissen Grade lebenserhaltend wirkt und das Wachstum fördert. Umgekehrt konnte Dott in zunächst vorläufigen Versuchen nach Hypophysenvorderlappenexstirpation in den ersten Tagen eine Hypertrophie der Schilddrüse mit Vermehrung des Kolloids feststellen. Erik Kraus fand andererseits bei M. Basedowii in 5 unter 6 Fällen eine Gewichtsverminderung der Hypophyse, Verminderung der eosinophilen Zellen und regressive Veränderungen der basophilen Zellen.

Auch zu den Genitalorganen bestehen Wechselbeziehungen. Das geht aus Menstruationsanomalien nach Strumektomien, bei Myxödem und beim Hyperthyreoidismus hervor. In der Deutung der Befunde gehen die Ansichten noch auseinander (Knaus, Kräuter, Curschmann).

Der Thymuskörper nimmt nach den Feststellungen der meisten Autoren (Jeandelize, Lucien und Parisot) an Gewicht ab, Gley fand jedoch in einzelnen Fällen bei Kaninchen eine Verzögerung der Involution. Auch Biedl sah bei seinen thyreoidektomierten Zwerghunden eine Persistenz des sehr großen Thymus bis ins 2.—3. Jahr.

Tatum stellte an thyreoidektomierten jungen Kaninchen Volumzunahme der Hypophyse, fettige Degeneration der Hypophyse, Epithelkörperchen,

Leber, Niere, glatten und quergestreiften Muskulatur, Atrophie des lymphoiden Anteils des Thymus, Hypertrophie der Hassalschen Körperchen fest. Degenerative Veränderungen wurden ferner an Hoden und Ovarien, deren Zwischenzellen nicht oder mangelhaft entwickelt waren, gefunden, während die Langerhansschen Inseln und das Nebennierenmark hyperplastisch und hypertrophisch werden. Auch Gley berichtet von auffallend großen, fettig degenerierten Nebennieren. Hofmeister stellte früher schon Degenerationen an den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen fest. Eine mangelhafte Entwicklung der äußeren und der inneren Genitalorgane ist eine konstante Folge der Entfernung der Schilddrüse.

Couland konnte durch Röntgenbestrahlung der Schilddrüse bei Kaninchen Sterilität erzielen. Die erforderliche Dosis war bei den Männchen größer als bei den Weibchen. Die Wechselbeziehungen sind ferner erkennbar an Krankheitsbildern, wie sie neuerdings von Borchardt geschildert werden unter dem Namen der thyreosexuellen Insuffizienz.

Eppinger, Falta und Rüdiger verdanken wir die Kenntnis der Beziehung der Funktion der Schilddrüse zu denen des Pankreas und des chromaffinen Systems. Es besteht zwischen diesen dreien eine gegenseitige Beeinflussung, so daß die Schilddrüse mit dem Pankreas in einer hemmenden, mit dem chromaffinen System in einer fördernden Wechselwirkung steht, während Pankreas und chromaffines System einander in ihrer Wirkung hemmen. So kommt es, daß bei künstlichem, alimentärem Hyperthyreoidismus beim Menschen und beim Versuchstier Hyperglykämie und Glykosurie entsteht und daß diese Erscheinungen durch Adrenalinzufuhr verstärkt werden. Adrenalininjektionen allein können ebenfalls glykosurisch wirken, jedoch nur bei vorhandener Schilddrüse.

b) Vegetatives Nervensystem.

Eine besondere Beachtung verdient die gegenseitige Beeinflussung der Schilddrüse und des vegetativen Nervensystems. Die Thyreoidea wird einerseits in ihrer Funktion beherrscht hauptsächlich durch den Sympathicus, dann aber auch erhält sie aus dem N. recurrens Fasern vom Vagus. Andererseits übt sie selbst einen deutlichen Einfluß auf das vegetative Nervensystem, insbesondere den Sympathicus aus. Interessante Aufschlüsse über die Innervation des Organs brachten die Experimente der Asherschen Schule.

Asher und Flack haben an ihren Versuchstieren das periphere Ende des durchtrennten N. laryngeus superior, der bekanntlich zur Schilddrüse Äste abgibt, gereizt und festgestellt, daß die gleichzeitige Reizung des N. depressor eine viel stärkere Blutdrucksenkung erzielte, als dieselbe ohne Laryngeusreizung, daß also durch Reizung des N. laryngeus die Erregbarkeit des N. depressor gesteigert war. Ossokin wies gleichfalls im Asherschen Institut den Einfluß der N. laryngei sup. und inf. durch Registrieren der aus der Schilddrüsenkanüle austretenden Blutmenge nach. In analoger Weise wurde beobachtet, daß intravenöse Adrenalininjektionen während der Reizung der Schilddrüsennerven einen größeren blutdrucksteigernden Effekt hatten als kurz vor- oder nachher. Da nun beide Erscheinungen nach Exstirpation der Schilddrüse fortfielen, andererseits die intravenöse Injektion von Schilddrüsenextrakten und von Schilddrüsensubstanz den gleichen Effekt hatte wie die Reizung der Schilddrüsennerven, so geht aus diesen Versuchen beweisend hervor, daß die Nn.

laryngei sekretorische Fasern für die Schilddrüse führen, daß durch ihre Reizung in der Schilddrüse ein Stoff gebildet wird, welcher die Erregbarkeit des N. depressor erhöht und die Wirkung des Adrenalins steigert, daß also eine innere Sekretion der Schilddrüse stattfindet.

In entsprechender Weise konnte auch eine erregbarkeitssteigernde Wirkung auf den N. splanchnicus erwiesen werden.

Die Beeinflussung der Schilddrüsensekretion durch die zuführenden Nerven wiesen Rahe und seine Mitarbeiter so nach, daß sie beim Hunde eine Schilddrüsenhälfte zur Bestimmung des Jodgehaltes exstirpierten, die andere sehr lange bis zu 3 Stunden mit dem faradischen Strom vom Nerven aus reizten. Sie konnten dann an dieser einen Jodverlust von 20% nachweisen und schließen, daß dieser Verlust der Ausdruck einer Sekretabgabe ist. Van Dyke konnte diese Resultate nicht bestätigen.

Bedeutungsvoll sind in diesem Zusammenhang die Experimente von Cammon und Smith. Sie erreichten bei Katzen in leichter Äthernarkose durch Massage der Schilddrüse eine Schlagfrequenzsteigerung des entnervten Herzens bis um 25%. Elektrische Reizung des Halssympathicus bewirkte eine ähnliche Herzbeschleunigung. Diese blieb aber aus, wenn die Schilddrüse vorher exstirpiert war. Daß der Sympathicus hierbei nur indirekt wirkt, geht ferner aus Versuchen hervor, bei denen die Nervenreizung der Seite, an der ein Schilddrüsenlappen entfernt wurde, nicht zu einer Frequenzänderung, die Reizung der anderen Seite mit dem erhaltenen Schilddrüsenrest zu einer Erhöhung der Herzschlagfrequenz führte.

Eine unmittelbare Wirkung der Schilddrüse auf den Kreislauf war dagegen nicht festzustellen (Asher und v. Rodt). Diese Befunde wurden durch Oswald mit intravenöser Anwendung von Thyreoglobulinlösung bestätigt. Verallgemeinernd zieht Oswald den Schluß, daß das Thyreoglobulin überhaupt die Eigenschaft besitzt, den Tonus des animalen und vegetativen Nervensystems zu erhöhen. Für das vegetative Nervensystem kann man seiner Ansicht folgen. Asher hält die „neuroplasmatische Zwischensubstanz", die Verbindung zwischen autonomem Nerven und Protoplasma für den Angriffsort der Sensibilisierung.

Den Grad dieser Sensibilisierung des vegetativen Nervensystems zu beurteilen, macht deshalb Schwierigkeiten, weil wir wissen, daß Adrenalin, welches seinerseits unter dem Einfluß gesteigerter Schilddrüsenfunktion vermehrt in den Kreislauf tritt, ebenfalls tonuserhöhende Wirkung auf das sympathische Nervensystem ausübt. Die Reizungszustände des vegetativen Nervensystems sind naturgemäß bei Hyperthyreosen am deutlichsten erkennbar: die Tachykardie (N. accelerans), die starke vasomotorische Erregbarkeit, die Neigung zu Schweißen und zu Körpertemperatursteigerungen, die vermehrte Wärmebildung, die Erscheinungen gesteigerter Darmtätigkeit sind als solche Zeichen zu deuten. Ob auch die Augenerscheinungen des Morbus Basedowii in diesem Sinne aufzufassen sind, ist noch umstritten (Biedl). Eppinger und Heß glaubten auf Grund ihrer klinischen Beobachtungen die Fälle von Morbus Basedowii einteilen zu können in sympathikotonische und vagotonische, je nach dem Vorwiegen der einen oder der anderen Gruppe von Symptomen. An einem Material von über 50 Fällen habe ich jedoch die Überzeugung gewonnen, daß man die Basedowfälle vielmehr einteilen kann in solche mit starker

und solche mit geringer Beteiligung des vegetativen Nervensystems, wobei in der Regel gleichzeitig Zeichen sowohl eines gesteigerten Vagus- als auch eines erhöhten Sympathicustonus beobachtet zu werden pflegt. Pharmakodynamische Untersuchungen, welche ich von T. Jelges ausführen ließ, hatten das gleiche Ergebnis. In gleichem Sinne äußern sich unter anderen auch Kessel und Hymann, ferner Orator.

Die enge funktionelle Verknüpfung der Schilddrüse mit dem vegetativen Nervensystem hat zu dem Vorschlage geführt, die Symptome des M. Basedowii durch Resektion der zuführenden Fasern oder durch Exstirpation eines oder mehrerer Ganglien des Halssympathicus zu bekämpfen (Leriche).

Wenn auch zum Teil über gute Erfolge berichtet wird (Reinhard), so erreichen sie doch nicht die der Strumektomie, denn der Sitz der Erkrankung ist beim M. Basedowii die Schilddrüse (Biedl, Reinhard, Klose und Hellwig, Holst). Diese Auffassung ist jetzt wohl ziemlich allgemein anerkannt. Kessel und seine Mitarbeiter halten das vegetative Nervensystem, insbesondere das sympathische für das Primäre. Ihre Argumente sind jedoch nicht zwingend. Die Schilddrüse wirkt, wie Oswald sich treffend ausdrückt, beim M. Basedowii als Multiplikator der nervösen Erscheinungen.

Die Beziehungen Schilddrüse, chromaffines System und N. sympathicus sind von Goetsch zu einer klinischen Untersuchungsmethode verwandt worden, welche Krankheitszustände mit gesteigerter Schilddrüsentätigkeit von ähnlichen Symptombildern wie Neurose, beginnender Lungentuberkulose abzutrennen geeignet sein soll: nach einer subcutanen Injektion von 0,5 ccm einer Adrenalinlösung 1:1000 steigt bei Hyperthyreotischen die Frequenz des Pulses, der Blutdruck und der Blutzuckergehalt an; es kommt zur Glykosurie. Nach $1^1/_2$ Stunden sind die Erscheinungen wieder abgeklungen. Die Probe wurde besonders von den französischen Autoren angewandt mit einer etwas höheren Dosis: 1 mg Adrenalin. Sie berichten über gute Resultate mit diesem diagnostischen Vorgehen (Garnier und Bloch, Vaquez und Dimitracoff, Laebe und Lambru). Troell, Bernard und Piedelièvre verbinden diese Untersuchungsmethode mit einer Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt und beobachten mit letzterem beim M. Basedowii konstante Pulsverlangsamung, geringe Blutdrucksenkung und Glykosurie von 5—15 g in 24 Stunden. Die Methode ist jedoch nicht für hyperthyreotische Zustände spezifisch, denn sie ergibt auch einen positiven Ausfall bei Leuten mit erhöhtem Sympathicustonus (Lyon). Peabody, Sturgis, Tompkins, Wearn fanden die Goetschprobe bei $14^0/_0$ gesunder junger Männer und bei $50^0/_0$ der im Kriege an Erschöpfung Zusammengebrochenen positiv, bei Hyperthyreoidismus allerdings in $71^0/_0$. Auch Wagenen berichtet von einem positiven Ausfall bei $20^0/_0$ normaler Personen; er schließt daher, daß die Methode zur Diagnose einer Hyperfunktion der Schilddrüse unbrauchbar wäre. Sie scheint mir insofern verwertet werden zu können, als ihr negativer Ausfall eine Hyperfunktion der Schilddrüse ausschließt. Orator fand in seinen pharmako-dynamischen Funktionsprüfungen, daß ihr Ausfall, wenn man von vegetativ stigmatisierten Menschen absieht, dem funktionellen Werte der betreffenden Schilddrüse parallel geht. Csépai, Fornet und Todt meinen, die wirkliche Adrenalinempfindlichkeit nur durch intravenöse Anwendung in Dosen von 0,1 mg feststellen zu können, diese erhöhen den Blutdruck um 10—30 mm Hg, sie fanden bei

Hyperthyreoidismus regelmäßig eine erhöhte Adrenalinempfindlichkeit vor. Fr. O. Heß untersuchte neuerdings bei einer ganzen Reihe von verschiedenen Krankheiten die Adrenalinempfindlichkeit und bestimmte sie durch die kleinst wirksame Menge pro kg Körpergewicht. Er beobachtete beim ausgesprochenen Morbus Basedowii die stärkste Ardenalinempfindlichkeit. Auf der Adrenalinempfindlichkeit der Hyperthyreosen beruht die von O. Löwi angegebene Methode der Einträufelung von 1 Tropfen einer Adrenalinlösung 1:1000 in einen Conjunctivalsack. Bei Hyperthyreosen tritt dann Mydriasis ein.

c) Kreislaufsorgane.

Die Einwirkungen auf die Kreislauforgane sind ganz vorwiegend mittelbare. In den Fällen von Hyperthyreoidismus arbeitet das Herz mit einer kontinuierlichen Tachykardie, welche im allgemeinen so entstanden gedacht wird, daß mit dem erhöhten Reizzustand des Sympathicus eine Reizung des N. accelerans verbunden ist (Biedl). Nun wissen wir aber aus eigenen und fremden Untersuchungen, daß die Herztätigkeit bei pathologischen und experimentell erzeugten Hyperthyreoidismen dem Grundumsatz parallel geht (Peterson und Walter, Read, Sturgis, Segall und Means, Sudeck, Nobel und Rosenblüth, Kowitz) (vgl. Abb. 3). Es liegt daher nahe, daran zu denken, daß die gesteigerten Verbrennungsvorgänge des ganzen Organismus einen beschleunigten Kreislauf und damit eine vermehrte Herzaktion erfordern, welche durch einen ganz bestimmten Regulationsmechanismus auf dem Wege des Sympathicus hervorgerufen wird. Aub und Stern konnten bei totalem Herzblock feststellen, daß Schilddrüsensubstanz den Vorhof, nicht den Ventrikel beschleunigt, daß also die Wirkung über den Nerven ausgelöst wird. Das Herz stellt demnach bei den Überfunktionszuständen der Schilddrüse eine Art „Sportherz" dar, doch mit dem Unterschied von dem gewöhnlichen Sportherz, daß das hyperthyreotische kontinuierlich, Tag und Nacht, einer vermehrten Beanspruchung ausgesetzt ist. Es kann uns daher nicht wundernehmen, wenn bei einer großen Anzahl von Hyperthyreosen im Laufe der Zeit das Herz unter degenerativen Erscheinungen Funktionsstörungen erkennen läßt. Meistens treten diese unter dem Bilde des Vorhofflimmerns auf. Hamilton sah sie unter 600 Fällen von Thyreoidismus 22 mal, meist bei älteren Leuten. Sie bilden sich zurück, wenn durch eine geeignete Therapie der Hyperthyreoidismus beseitigt wird. Hashimoto liefert eine tierexperimentelle Illustration dazu. Er fütterte 38 weiße Ratten täglich mit Schilddrüsenextrakt bis zu 0,5 g; bei 90% der Tiere entstand eine Herzvergrößerung mit Anhäufung von histiocytären Zellen und stellenweise Lymphocytenanhäufung zwischen den Muskelfasern, bei einzelnen auch Degeneration von Muskelfasern. Die starke rein mechanische Überanstrengung dieser Herzen scheint mir eine genügende Erklärung für die pathologische Veränderung zu sein. Eine toxische Wirkung kommt meines Erachtens nicht in Frage, denn wir vermissen sie beim Hyperthyreoidismus an anderen parenchymatösen Organen (Leber, Nieren). Andererseits haben Untersuchungen, welche ich an dem überlebenden Froschherzen anstellte, ergeben, daß Schilddrüsensubstanz in verschiedener Form und Konzentration keinerlei spezifische Wirkung auf das Herz auszuüben vermag. Bemerkenswert erscheint mir eine Beobachtung von Harris zu sein, nach welcher bei Basedowscher Krankheit der Pulsdruck, die Differenz

zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, im Gegensatz zu allen auf anderer Grundlage beruhenden Zuständen von Tachykardie erhöht ist.

d) Hämatopoetischer Apparat.

Von den am Blute festzustellenden Einwirkungen der Schilddrüsenfunktion sollen zunächst die an den zelligen Elementen erkennbaren erörtert werden. Sie sind nicht übersichtlich, weil einmal die vorliegenden Beobachtungen nicht immer übereinstimmen, andererseits nicht ein so ausgesprochener Gegensatz zwischen Hyper- und Hypothyreosen besteht, wie in den anderen Erscheinungen. Unsere Kenntnisse stammen fast ausschließlich von Untersuchungen am Menschen (Naegeli). Bei Überfunktionszuständen ist im roten Blutbild die Zahl der Erythrocyten normal oder erhöht (Kocher). Der hyperchromen Erythropoese mißt Holler großen diagnostischen Wert bei. Im weißen Blutbild fällt zunächst eine relative, bei schweren Formen auch absolute Lymphocytose (Kocher) auf. Sie ist der Ausdruck einer Hyperfunktion des lymphatischen Apparates. Für charakteristischer hält Naegeli jedoch die gleichzeitige Neutropenie als eine Insuffizienzerscheinung des Knochenmarks. Blutveränderungen bei Schilddrüsenausfall andererseits konnte Esser tierexperimentell nachweisen, indem er Hunden und Kaninchen die Schilddrüse exstirpierte. Er beobachtete eine Abnahme des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl, ferner Abnahme der polynucleären Leukocyten und eine Zunahme der Lymphocyten und Monocyten. Emery fand bei Untersuchung von 14 Fällen von Myxödem das Blutbild nicht typisch, es bestand häufig eine sekundäre Anämie, das Hämoglobin war reduziert, die Erythrocytenwerte betrugen 2—4 Millionen. Die polymorphkernigen Leukocyten waren etwas vermindert, die Lymphocyten absolut und relativ vermehrt. Es gelingt durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanzen beim Menschen einen Einfluß auf das rote Blutbild auszuüben. Zondek konnte in einem Falle von Polycytämie beobachten, daß die Gabe von 0,1 Thyreodin einen Anstieg der Erythrocytenzahl von 7 auf 15 Millionen und eine starke Zunahme des Hämoglobins zur Folge hatte bei fast unveränderter Leukocytenzahl. Auch bei den meisten gesunden Menschen konnte er eine zwar nicht starke Vermehrung durch Thyreoidin erzielen. Sehr stark war die Wirkung wieder bei Fällen von Myxödem. Unverricht beobachtete ebenfalls solche Wirkungen bei Anämien mit klinisch nachweisbarer oder nur vermuteter Schilddrüseninsuffizienz, welche sich wochenlang gegen Arsengaben refraktär verhielten. Der Erythrocyten- und Hämoglobinanstieg setzte ebenso wie in den Fällen von Zondek bereits $^1/_2$ Stunde nach der Thyreoidingabe ein und hatte nach $1^1/_2$ Stunden seinen Höhepunkt erreicht, um dann wieder abzusinken. Aron vermutet, daß die Schilddrüse selbst auch eine hämatopoetische Funktion besitzt, denn er sah in den Schilddrüsen von Schweinefoeten einen Übergang von epithelialen Zellen in rote Blutkörperchen, ferner Jugendformen der Erythrocyten, besonders zahlreich im Interstitium zwischen Capillarwand und Alveolen. Die Angaben über das weiße Blutbild bei Schilddrüsenunterfunktionszuständen gehen beträchtlich auseinander. Bence und Engel z. B. schließen aus 5 Fällen von Myxödem auf Lymphocytose und Eosinophilie. Huguenin fand 3 Fälle von Eosinophilie. Die Angabe Th. Kochers, es bestehe fast immer eine relative oder a solute Lymphocytose, konnte durch Untersuchungen aus dem Naegelischen Laboratorium an 22 Fällen mit

endemischem Kretinismus von Wälchli nicht bestätigt werden. Nach Peillon fehlt die Lymphocytose bei alten Myxödematösen; dagegen besteht bei den Untersuchern darüber Übereinstimmung, daß die Blutgerinnungszeit bei diesen Zuständen deutlich verkürzt ist. Allerdings konnte Gray (von Busse nicht bestätigt) einen Unterschied in der Blutgerinnungszeit bei thyreoidektomierten und normalen Ratten nicht feststellen. Nur die Festigkeit der Gerinnsel war bei den jungen und bei den thyreoidektomierten alten deutlich geringer. Naegeli kommt in der Beurteilung der über Hypo- und Athyreosen vorliegenden Befunde zu dem Schluß, daß eine Gerinnungsbeschleunigung fast ganz regelmäßig vorhanden ist, die Leukocytenbefunde dagegen uncharakteristisch sind und durch komplexe Bedingungen veranlaßt werden, daß toxische Einflüsse sich nicht nachweisen lassen und daß eine Anämie mit fast normalen Hämoglobinwerten und leichter Erhöhung des Färbeindex häufig ist. Regenerationserscheinungen im Blute fehlen eigenartigerweise. Eine enge Beziehung zu den hämatopoetischen Organen geht aus den beachtenswerten Versuchen von Mansfeld hervor. Er fand, daß bei thyreoidektomierten Kaninchen der Anreiz des Höhenklimas (über 1000 m) auf die Blutbildung nicht nur ausbleibt, sondern daß vielmehr eine Verminderung von Erythrocytenzahl und Hämoglobin eintritt. Die Regeneration von Erythrocyten bei künstlich mit Phenylhydrazin anämisierten thyreoidektomierten Kaninchen verläuft äußerst langsam. Ebenso wirkt das Serum anämisierter Tiere, schilddrüsenlosen Kaninchen eingespritzt, nicht wie bei normalen die Erythrocytenzahl vermehrend, sondern vermindernd (um 10,6%).

e) Darm.

Die Veränderungen der Magen- und Darmtätigkeit bei Störungen der Schilddrüsenfunktion werden durch Vermittlung des vegetativen Nervensystems hervorgerufen. Außer einer gesteigerten Motilität bei Hyperfunktionen der Thyreoidea, welche oft klinisch beobachtet wird, kann auch im Experiment nachgewiesen werden, daß Schilddrüsenstoffe die Tätigkeit des isolierten Darmstückes anregen (Hammet), daß diese andererseits bei thyreopischen Zuständen gehemmt ist (Deusch). Die Sekretion der Drüsen ist dabei in vielen Fällen gehemmt. Herzfeld beobachtete bei Untersuchungen der Magensekretion im allgemeinen Hyper- und Anacidität, Gyotoku wies nach, daß bei M. Basedowii oft eine Verminderung des Enzymgehalts des Duodenalsaftes (Amylase, Trypsin, Lipase) vorkommt.

f) Haut.

Bei dem Einfluß auf die Haut, welchen wir wiederum am besten aus Störungen der normalen Funktion erkennen, spielen gleichzeitig andere Systeme mit: der allgemeine Stoffwechsel, der Wasser-Salzstoffwechsel und das Gefäßsystem. Die herabgesetzten allgemeinen Verbrennungsvorgänge beim Myxödem sind Ursache einer vermehrten Fettansammlung in dem Unterhautgewebe, wohl auch der langsamen Zellneubildung in der Epidermis. Die Funktion der Schweißdrüsen ist stark eingeschränkt, daher die trockene, schilfernde Oberhaut. Die Gefäßversorgung ist spärlich; im capillarmikroskopischen Bild erkennt man einzelne, plumpe, dicke, gewundene Schlingen mit trägerem Blutumlauf, im Gegensatz zu den zahlreichen schlanken Capillaren bei den Hyperthyreosen, welche eine sehr lebhafte Strömung erkennen lassen. Daher die

Blässe und Kühle (Jänsch, Redisch). Der Wasser- und damit der Salzgehalt ist vermehrt, daher jenes für die Hypothyreosen so charakteristische Ödem. Es kommt weiter im Gefolge einer Schilddrüsenunterfunktion zu Haarausfall und zu trophischen Störungen an den Zähnen (Kranz). Tierversuche bestätigen die Erscheinung: myxödematöse Schwellung ist von Horsley beim Affen, von Moussu bei Schweinen, Ziegen und Schafen, von Wagner bei der Katze beobachtet worden. Biedl hat sie jedoch bei seinen Versuchstieren vermißt. Nur Katzen bekamen einige Wochen nach der Thyreoidektomie ein gedunsenes Gesicht. Der Verlust der Schilddrüse bewirkt bei entsprechend jungen Gänsen und Enten das Beibehalten des Flaumgefieders (Parhon, C. J. u. C.).

IV. Methoden und Versuche, das Inkret nachzuweisen.

Zum Nachweis des Schilddrüseninkrets sind eine ganze Reihe von Untersuchungen angestellt und Methoden angegeben worden. Aus ihrer großen Zahl kann man bereits schließen, daß kaum eine — wenn wir von der Bestimmung des Stoffwechsels absehen — den klinischen Anforderungen genügt. Da es bisher nicht gelungen ist, das Thyroxin chemisch im Kreislauf oder in Erfolgsorganen nachzuweisen, suchen diese Methoden im allgemeinen mittelbar aus der Wirkung des Inkrets Rückschlüsse auf seine Anwesenheit, seine Vermehrung oder Verminderung zu ziehen.

a) Der Nachweis im Blut.

Der Nachweis im Blut liegt, da es sich ja um ein Produkt der inneren Sekretion handelt, besonders nahe. Man hat da mit überlebenden Organen gearbeitet. Aber nachdem es sich herausgestellt hat, daß selbst der Extrakt von Schilddrüsen z. B. auf überlebende Herzen normaler und schilddrüsenloser Säugetiere (Richardson und Kaheki) oder Kaltblüter (Kowitz) keine spezifische Wirkung erkennen läßt, mußte man diesen Weg als aussichtslos verlassen.

Eiger kam der Aufgabe des Nachweises von Thyreoideainkret in der Blutbahn wesentlich näher. Er stellte fest: Kleine Mengen (bis 1 ccm) vor Gerinnung geschützten Plasmas oder Blutes von Ratten haben keine Einwirkung auf das Gefäßlumen, mithin auch nicht auf die Stromgeschwindigkeit an dem Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg, verstärken auch nicht die Wirkung gleichzeitig zugesetzten Adrenalins. Stammten Blut oder Plasma jedoch von Ratten, denen vorher eine Zeitlang Schilddrüsentabletten verfüttert waren, so verstärkt es die Wirksamkeit des Adrenalins erkennbar an der verringerten Tropfenzahl. Eine gleiche Einwirkung erzielte Eiger mit einem „Thyreosesekret“, welches er nach Durchspülung der Schilddrüse mit physiologischer Kochsalz- oder ähnlichen Lösungen erhielt. Es zeigte sich in weiteren Untersuchungen, daß Schilddrüsenvenenblut Normaler und Strumöser die gleiche adrenalinverstärkende Wirkung besaß, das entsprechende Cubitalvenenblut dagegen nicht. Bei Basedowkranken jedoch beobachtete Eiger auch am Cubitalvenenblut diese Eigenschaft. Steck bestätigt die klinische Verwertbarkeit der Eigerschen Methode, er erzielte mit dem Blut von Basedowkranken eine Verstärkung der Adrenalinwirkung, dagegen nicht mit dem Blut

von Tuberkulösen mit basedowähnlichen Symptomen. Nach den Untersuchungen von Alday und Redonet ist die konstriktorische Wirkung des Adrenalins am Trendelenburgschen Froschpräparat durchaus nicht konstant, sondern erheblichen Schwankungen unterworfen. Auch Trendelenburg selbst (mündliche Mitteilung) hält das Präparat für zu empfindlich im Ausschlag, als daß nicht etwa geringfügige Nebenumstände, welche der Beobachtung entgehen, Wirkungen vortäuschen könnten. Es ist unter diesen Umständen zu begrüßen, daß Elisabeth Czillag die Methode von Eiger an Tieren nachgeprüft hat. Sie bestätigt die Beobachtung, daß Schilddrüsenextrakte auch in sehr großer Verdünnung die Fähigkeit besitzen, die Wirkung des Adrenalins zu verstärken. Diese Eigenschaft ist ferner auch durch Abderhalden und Gellhorn am Herzstreifenpräparat und durch Morris, Witter und Weiß am alimentär hyperthyreotischen Patienten beobachtet worden. Dagegen konnte E. Czillag die anderen Befunde von Eiger nicht bestätigen, denn das nach Eiger behandelte und an sich unwirksame Blutplasma normaler Kaninchen führte in allen Versuchen zu einer Verstärkung der Adrenalinwirkung. Es zeigte diese Adrenalin sensibilisierende Eigenschaft selbst dann, wenn es schilddrüsenlosen Kaninchen entstammte. Endlich zeigte sich Menschenplasma nicht nur von Basedowkranken, sondern auch von völlig gesunden aus der V. mediana entnommen als regelmäßig stark wirksam. Ebenso bemühte sich Sharpey-Schafer vergeblich, das Schilddrüseninkret nachzuweisen. Am isolierten Dünndarmstreifen erzielte er mit dem Blut Basedowkranker eine größere Verstärkung und Beschleunigung der Kontraktionen als mit Normalserum, aber Schilddrüsenextrakt selbst hatte nur eine geringe, Thyroxin gar keine Wirkung. Auf die Froschmetamorphose hatte weder Normalblut noch das von Basedowkranken einen Einfluß. Diese Ergebnisse stimmen überein mit Beobachtungen, welche Romeis durch einmalige intravensöse Thyroxineinspritzungen beim Tiere anstellte, das wenige Minuten darauf entnommene Blut hatte im Kaulquappenversuch keinen Schilddrüseneffekt. Auch außerhalb des Körpers konnte Romeis in vitro die spezifische Wirkung einer Thyroxinlösung durch kurzdauernde Vermengung mit frisch entnommenem Blute erzielen. Der Effekt war um so größer, je konzentrierter das Blut war. Also verschwindet das Thyroxin sofort wieder aus dem Blute. Romeis nimmt einen Regulationsmechanismus an, „durch den die in das Blut abgegebenen Inkretmengen auf das für den harmonischen Ablauf der Funktionen günstige Optimum abgestimmt werden". Es erscheint mir die Hypothese wahrscheinlicher, daß das Thyroxin sofort in den Zellen der einzelnen Wirkungsorgane gebunden wird, oder, sofern solche nicht erreicht werden, alsbald zerfällt. Abelin machte ähnliche Erfahrungen mit dem Blut und den Organen künstlich hyperthyreotischer weißer Ratten.

b) Serologische Methoden.

Es ist versucht worden, serologische Methoden zur Funktionsprüfung der Inkrete zu verwerten. Die Abderhaldensche Abwehrfermentreaktion ist herangezogen worden, um pathologische Fälle zu klären. Bei genauer Befolgung der vom Autor gegebenen Vorschriften gelingt es mit ihr in geeigneten Fällen, die abnorme Funktion eines endokrinen Organs nachzuweisen. Ihrer Verbreitung steht jedoch einmal die sehr schwierige Technik und zweitens der

Umstand im Wege, daß Fehlresultate, die mit unvollkommener Technik gewonnen wurden, gegen sie ins Feld geführt werden. Es bleibt abzuwarten, welche Erfahrungen mit der neuerdings von Abderhalden angegebenen vereinfachten direkten Methode gemacht werden.

Bei der Abgrenzung von Myxödem und Basedow scheinen die Feststellungen von Deusch verwertbar zu sein. Deusch fand beim Myxödem hohe Werte für Viscosität des Gesamtblutes und der Eiweißkonzentration des Serums, welche durch Thyreoidintherapie abgemindert werden konnten. Umgekehrt war beim M. Basedowii (11 Fälle) Serumviscosität und Refraktometerwert vermindert. Frowein konnte diesen Versuchen entsprechend nach Verabreichung von Thyreoidin an Gesunden eine Abnahme der Serumkonzentration, dagegen keine Änderung in der Viscosität beobachten.

Hammett erhielt ebenfalls Zunahme der Refraktometerwerte des Serums durch Thyreoidektomie bei männlichen Ratten. Eine ähnliche Methode haben Hellwig und Neuschloß ausgearbeitet. Sie bestimmen in den zu untersuchenden Seren das Verhältnis der Viscosität, wie sie dem vorhandenen Eiweißgehalt entsprechen würde, zu der wirklich gemessenen Viscosität, und bezeichnen diesen Bruch als Viscositätsfaktor. Dieser beträgt bei Normalen 1,0. Die Werte 0,96—1,04 gelten als normal, die darüber liegenden fanden sich beim Myxödem, die darunter liegenden bei Hyperthyreosen. Frey und Stahnke unterzogen diese Angaben einer Nachprüfung und stellten fest, daß die Viscositätsfaktoren bei normalen Fällen und bei gestörter Thyreoideafunktion in so weiten Grenzen schwanken, daß die Methode nicht für die Schilddrüsendiagnostik in Frage kommt.

Koopmann hat zur Diagnose thyreotoxischer Zustände eine Komplementbindungsreaktion ausgearbeitet, bei welcher er das Antigen aus normalen Hundeschilddrüsen gewann. Berkeley hat diese Methode an 195 menschlichen Seren geprüft und hat sehr gute Resultate gewonnen, 18 Basedowfälle waren alle 1—4 positiv, die wahrscheinlichen Fälle waren ebenfalls positiv, von 14 zweifelhaften waren 10 positiv, von 140 Kontrollseren gab eines eine positive Reaktion (Lues III).

Hektoen, Carlson und Schulhof haben Präcipitinreaktionen angestellt, welche sich voraussichtlich zu einer Schilddrüsenfunktionsprüfung werden ausbauen lassen. Sie injizierten Thyreoglobulin, welches Menschen-, Rinder- oder Schweineschilddrüsen entstammte, Kaninchen intravenös und konnten nach 4—5 Tagen ein spezifisch das Thyreoglobulin der entsprechenden Tierart präcipitierendes Serum gewinnen. Menschenthyreoglobulin erzielte einen Antikörper, welcher — allerdings schwächer — auch Rinder- und Schweinethyreoglobulin präcipitierte. Mit dieser Methode konnten die Autoren wohl in der Lymphe des Halslymphstranges kropfiger Hunde, doch nicht im Körperblutserum Thyreoglobulin nachweisen.

c) Physikalisch-chemische Proben.

Starlinger versuchte Rückschlüsse auf die Funktion der Schilddrüse zu ziehen durch Bestimmung des Dispersitätsgrades und des Fibrinogens in dem Blute der zu- und abführenden Gefäße. Er beobachtete bei hyperfunktionellen

Strumen eine starke Abnahme der Dispersität und des Fibrinogens des Blutes während der Passage.

Ebenfalls einer kolloidchemischen Untersuchungsmethode bediente sich Kottmann. Kottmann fand, daß bei verschiedenen Schilddrüsenzuständen Unterschiede bestehen im physikalisch-chemischen Verhalten der Blutsera, gemessen an ihrer dispergierenden Wirkung auf kolloidales Jodsilber. Festgestellt wird der Verteilungszustand des Jodsilbers an seiner Reduzierbarkeit nach Belichtung. Basedowpatientenserum verzögert, da es die Dispersität steigert, die Reduzierbarkeit von Jodsilber im Gegensatz zu dem Serum Gesunder oder von Patienten mit Struma simplex. Nun wird an Nervösen, welche eine Dispergierungssteigerung des Blutserums aufwiesen, geschlossen, daß es eine reine Schilddrüsennervosität gibt. Mir scheint vielmehr, daß diese Feststellung dazu angetan ist, in die Spezifität dieser Methode Zweifel zu setzen. Sie wurde klinisch nachgeprüft durch E. O. Schmidt an dem Material der Sudeckschen Abteilung. Er verglich in einer Untersuchungsserie 13 Fälle von M. Basedowii, 6 mit Thyreoidismus, 2 mit Myxödem und 4 normale und fand ein zunehmendes Dispergierungsvermögen in der Reihenfolge: Myxödem—Thyreoidismus—Normal—Basedow, allerdings mit Ausnahmen. Da aber unter den in einer zweiten Serie untersuchten verschiedenartigen Krankheitszuständen die Nervösen mit Struma, die Hysterie und die Gravidität gleichfalls im Serum ein starkes Dispergierungsvermögen aufweisen, scheint mir die Methode noch sehr der Nachprüfung zu bedürfen, bevor man aus ihr bindende Schlüsse in diagnostischer oder gar in pathogenetischer Hinsicht ziehen kann.

Beachtlich sind E. O. Schmidts Feststellungen, daß Basedowblut eine Erniedrigung, Myxödemblut eine Erhöhung des Gefrierpunktes zeigt.

Peterson, H'Doubler, Levinson und Laibe prüften die Kottmannmethode an einem größeren Material nach; von 70 Basedowfällen gaben 65 einen positiven Ausschlag, 139 Normale und 49 Patienten mit Kolloidstrumen reagierten negativ. Allerdings bekamen die Autoren auch mit 11 Patienten, welche Brom nahmen und bei Krankheitsprozessen, welche mit einem starken Zellzerfall einhergingen, positive Ergebnisse. Die Methode wurde ferner experimentell durch Versuche mit Injektion von Schilddrüsensaft, Bestrahlung oder Massage der Schilddrüsen und Exstirpation der Schilddrüse gestützt.

d) Die Phlorrhizinprobe.

Eine Mitteilung von Grote über Phlorrhizinglykosurie kann möglicherweise zu einer Funktionsprüfungsmethode verwandt werden. Er beobachtete, daß nach Injektion von 1 g Phlorrhizin in 2 Stunden eine Zuckerausscheidung durch den Harn erfolgt beim Gesunden von 3—5 g, beim Hyperthyreotischen bis 10 g, beim Hypothyreotischen von unter 3 g. Eine Untersuchung dieser Erscheinung an einem größeren Material liegt meines Wissens noch nicht vor.

e) Die Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels.

Für klinische Zwecke kommt in erster Linie die bereits oben ausführlich erwähnte Bestimmung des respiratorischen Stoffwechsels in Frage. Die Technik

ist mit den neueren handlichen Apparaten (Benedict, Krogh, Knipping) bei aller Genauigkeit so übersichtlich, daß sie in wenig Wochen erlernbar ist. Im allgemeinen wird man bei jeder Stoffwechselbestimmung mit 3 Versuchen von je 10—15 Minuten Dauer (einem Vorversuch und 2 Hauptversuchen) auskommen. Diese Methode hat sich uns in sehr vielen Untersuchungen gut bewährt, einmal in diagnostischer Hinsicht zur Sicherung von Über- oder Unterfunktionszuständen der Schilddrüse, dann auch um Aufschluß über den erreichten Grad einer therapeutischen Einwirkung (Strumektomie, Röntgenbestrahlung, Arsenmedikation, Bettruhe) zu erlangen. Ferner konnten wir die Wirksamkeit der verschiedenen Schilddrüsenpräparate mit der Methode ermitteln.

f) Andere Methoden.

Die Untersuchung der Wasser- und Salzdiurese eignet sich nicht gut zur Untersuchung der Schilddrüsenfunktion, weil hier die Tätigkeit von Herz und Nieren gleichfalls beteiligt sind.

Die gesteigerte Bereitschaft der Hyperthyreosen zur Hyperglykämie und zur Glykosurie wurde bereits oben erwähnt.

Der Kaulquappenversuch von Gudernatsch (siehe oben) läßt sich zu einer klinischen Funktionsprüfung nicht verwenden, weil das Schilddrüseninkret rasch aus der Blutbahn verschwindet, weil die Versuche zu lange Zeit erfordern würden und nur im Frühjahr angestellt werden könnten. Rogoff berichtet, daß ihm der Nachweis von Schilddrüsenstoffen bei einem Hunde nach Massage und elektrischer Reizung des Halssympathicus im Drüsenvenenblut mit der Kaulquappenmethode gelungen sei.

Aus dem histologischen Bild des Organs selbst sind Rückschlüsse auf die Funktion möglich. Klinisch kommt die Methode aber nicht in Frage, weil eine diagnostische Probeexcision nicht verantwortet werden kann.

V. Die Hyperfunktionstheorie des M. Basedowii.

Die Theorie des Dysthyreoidismus ist entbehrlich.

Bei den vorausgegangenen Erörterungen der physiologischen und pathologischen Wirkung des Schilddrüseninkrets hat es sich überall gezeigt, daß in den Erscheinungen, welche durch Überfunktionszustände einerseits, durch Unterfunktionszustände der Schilddrüse andererseits hervorgerufen werden, Gegensätze bestehen. Ein Zuwenig hier steht einem Zuviel dort gegenüber. Entsprechend den klinischen Symptomen, welche wir bei den Krankheitsbildern des Hyperthyreoidismus und der Myxödemgruppe zu sehen gewohnt sind, und wie sie in der Darstellung von Biedl in ihrer Gegensätzlichkeit klar zum Ausdruck kommen. Es handelt sich also beim M. Basedowii um eine gesteigerte Schilddrüsensekretion.

Es ist nun in den Anschauungen über die Genese des Morbus Basedowii darüber noch keine allgemeine Einigkeit erzielt worden, ob dieses Zuviel der Schilddrüsensekretion auf einer Überproduktion eines normalen (Hyperthyreoidismus) oder eines irgendwie anders zusammengesetzten Inkrets (Dysthyreoidismus) beruht. Die Anhänger dieser Theorie, welche eine Dysfunktion

annehmen, stützen sich vornehmlich auf die Versuche Kloses und seiner Mitarbeiter Lampé und Liesegang an rassereinen, durch Inzucht degenerierten Terrierhunden. Diese Forscher erzielten durch intravenöse Injektion von Basedowschilddrüsenpreßsaft nach ihrer Ansicht Basedowsymptome: Tachykardie, Temperatursteigerung, Tremor, Schweiße, Zucker- und Eiweißausscheidung, in einzelnen Fällen vorübergehend auch Exophthalmus, während ihnen das mit Preßsaft von einfachen Strumen auch in Mengen von 40 g nicht gelang. Da sie analoge Erscheinungen auch nach intravenöser Injektion von Jodalkalien sahen, stellen sie die Hypothese auf, die Basedowschilddrüse habe die Fähigkeit verloren, das in der Nahrung zugeführte Jod zu normalem Schilddrüsensekret restlos zu verarbeiten, dadurch entstehe ein verändertes Drüsenprodukt, „ein falsch maskiertes Jod", welches sie „Basedowjodin" nennen, und welches dem anorganischen Jod sicher näher stehe als Thyreoglobulin. Durch Vergiftung des Organismus mit diesem Basedowjodin seien die Symptome des Morbus Basedowii zu erklären. Die Theorie Kloses basiert hauptsächlich auf der experimentellen Erzeugung eines echten M. Basedowii durch Basedowschilddrüsensaft, während das durch gewöhnlichen Schilddrüsensaft nicht gelingt. Nun sind die von ihm beobachteten Symptome: Tachykardie, Temperatursteigerungen, Tremor, Schweiße, Zucker- und Eiweißausscheidung nicht für die Annahme einer Basedowerkrankung zwingend, sondern lediglich der Ausdruck einer Reizung des vegetativen Nervensystems, wie sie auch durch intravenöse Einverleibung anderer körperfremder Eiweißkörper erzeugt werden kann. Und derartige Symptome lassen sich auch, wie Baruch gezeigt hat, mit normalem Schilddrüsensaft erzeugen. Er beobachtete an Hunden, Kaninchen und Ratten nach wiederholter intraperitonealer Applikation von zermahlenen parenchymatösen Kröpfen aufgeregtes Wesen, Nervosität, Abmagerung, Haarausfall, Durchfall, Glykosurie, Tachykardie, Lymphocytose und Exophthalmus, kommt also mit diesen Erscheinungen den Symptomen des M. Basedowii wesentlich näher als Klose. Anaphylaktische Erscheinungen sind das nicht, da sie längere Zeit bestanden. Weiterhin läßt sich gegen die Theorie von der Dysfunktion anführen:

Wenn die Basedowschilddrüse ein verändertes, womöglich toxisches Sekret abschiede, dann würde durch Verabreichung von Basedowschilddrüsenpräparaten an Myxödematöse nicht Heilung, sondern Basedowerscheinungen auftreten müssen. Das ist aber nicht der Fall, wie Hoennike und Fonio an Patienten, Oswald an thyreoidektomierten Hunden feststellen konnte. Th. Kocher hat Hypothyreotischen Basedowschilddrüse in das Knochenmark transplantiert und darauf Befreiung von den Symptomen erzielt, aber keine Basedowerscheinungen beobachtet. Auch intravenöse Applikation von Basedowstrumenextrakt bzw. -preßsaft selbst in erheblichen Dosen vermögen nicht das Auftreten von Basedowsymptomen zu erzielen.

Auf der anderen Seite bestehen Beobachtungen, welche auf eine Sekretsteigerung und übermäßige Absonderung der Schilddrüse (Hyperthyreoidismus) bei der Basedowerkrankung hinweisen. Das ist einmal der Umstand, daß die Basedowsymptome durch künstliche Zufuhr von Schilddrüsensubstanz verschlimmert werden, es findet hier also eine Addition statt. Ferner ist es möglich, die Basedowerscheinungen dadurch zu mildern oder ganz zu beseitigen, daß die Schilddrüse teilweise außer Funktion gesetzt wird, sei es durch Resektion

von Drüsensubstanz, durch Ligatur der zuführenden Arterien oder durch Röntgenbestrahlung. Der Heilerfolg setzt bereits ein, wenn wie es bei den Chirurgen meist geschieht, zweizeitig operiert und zunächst ein Teil der einen Schilddrüsenhälfte entfernt wird. Die Wirkung ist proportional dem außer Funktion gesetzten Drüsenanteil. Das ist vor allem von chirurgischer Seite nachgewiesen. Hellwig hat in seinen anatomisch-histologischen Studien zwischen der diffusen Kolloidstruma, der Struma von Hyperthyreotischen, der Struma basedowificata und der echten Basedowstruma fließende Übergänge gefunden und verwertet diese Feststellung im Sinne der Hyperfunktion der Schilddrüse beim M. Basedowii. Das dürfte berechtigt sein. Wenn die Gegner dieser Annahme einwenden, daß man im histologischen Bild der Basedowschilddrüse so gut wie kein Kolloid nachweisen könne, so ist dem mit Oswald entgegenzuhalten, daß diese Beobachtung ebensogut als ein Beweis dafür angesehen werden kann, daß das gebildete Sekret beschleunigt ausgeworfen wird, daß mit anderen Worten die Schilddrüse kein Sekret stapelt.

Da es bislang noch nicht gelungen ist, den wirksamen Schilddrüsenkörper im Kreislauf oder an der Erfolgsstätte nachzuweisen, so ist es verständlich, daß im Laufe der Zeit verschiedene Theorien der Schilddrüsenfunktion entwickelt worden sind, welche sich schroff gegenüberstehen. Die Sekretionstheorie nimmt an, daß die Schilddrüse als echtes innersekretorisches Organ einen spezifischen Körper sezerniert, der in den Kreislauf übertritt und als Hormon zu den verschiedenen Erfolgsstätten Wirkungen hervorruft. Da sie mit dem, was wir über Physiologie und Pathologie der Schilddrüse wissen, in eine befriedigende Übereinstimmung zu bringen ist, darf sie heute als die allgemein gültige angesprochen werden. Ihr gegenüber steht die Entgiftungstheorie, welche ihren eifrigsten Verfechter in Blum gefunden hat, und die unter Ablehnung jeglicher innersekretorischer Funktion die Tätigkeit des Organs so zu erklären versucht, daß die hauptsächlich im Darm gebildeten Toxine (Enterotoxine) mit dem Kreislauf in die Schilddrüse transportiert, hier durch Jodieren einem Entgiftungsprozeß unterworfen werden. Sie darf nach unseren Kenntnissen über die Morphologie der Thyreoidea, über die Wirkung parenteral applizierter Schilddrüsenextrakte oder -preßsäfte besonders auch des Thyroxins und über die Beeinflussung des Nervensystems durch die Schilddrüse als widerlegt gelten.

VI. Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus.

Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen.

Von

Herbert Kahn-Karlsruhe.

Inhalt.

Literatur.

Einleitung.

Bauer: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1921. S. 78.
Berblinger und Muth: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 47, S. 1713. 1923.
Blumenthal: Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. Ergebn. d. Physiol. (Asher - Spiro) Bd. 10, S. 363. 1910.
Brancati: Tumori Vol. 9, p. 1. 1922.
Chambers and Scott: Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 5, p. 1. 1924.
Engel: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 339. 1923.
Erdmann: Strahlentherapie Bd. 15, S. 822. 1923.
Fibiger: Acta chirurg. scandinav. Vol. 55, p. 343. 1922; Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13, 14, 17.
Gundernatsch: Zentralbl. f. Physiol. 1912.
Joannović: Wien. klin. Wochenschr. 1916. S. 345 und Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 51.
Kahn und Potthoff: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 37 und Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 434. 1922.
Karlefors: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 17. 1920.
Robertson: Ergebn. d. Physiol.
Sachs und Takenumata: Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 31.
Slye: Journ. of cancer research Vol. 6, p. 139. 1921; Vol. 6, p. 305. 1922; Vol. 7, p. 107. 1923.
Teilhaber: Strahlentherapie Bd. 11, S. 1.
Wachtels: Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 26.
Wassink, W. F. van Raamsdonk und C. Ph. Wassink: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Vol. 67, II, p. 326. 1923.

Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus.

I. Anorganische Bestandteile.

Andersen: Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 28 und 43.
Beebe: Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 4, p. 109. 1905. Journ. of physiol. Vol. 10, 12, 13. 1904/05.
Blum und Klotz: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 89, p. 1335. 1923.
Clowes and Frisbie: Americ. journ. of physiol. Vol. 14. 1905.
Cramer: Biochem. journ. Vol. 12, p. 210. 1918.
Cristol: Bull. de la soc. de chim.-biol. Tom. 5, p. 23. 1923.
Ewald: Wien. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 11.
Goldzieher: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 15, S. 283. 1912.
— und Rosenthal: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13, S. 321. 1913.
Goto Kiko: Journ. of biochem. Vol. 1, p. 321. 1913.
Gundermann und Düttmann: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33, S. 480. 1921; Bd. 36, S. 113. 1923.
Jeß: Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 11.
Kahle: Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 47, S. 296. 1921.
Krehbiel: Journ. of cancer research Vol. 5. 1920.
Ladreyt: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 1026. 1923.
Laudenheimer: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21, S. 513. 1892.
Lazarus - Barlow: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 85, p. 170. 1912.
Magrou: Presse méd. Tom. 31, p. 285. 1923.
Marr: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36, S. 512. 1923.
Medigreceanu: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 86, p. 174. 1913.
Netolitzky: Wien. med. Wochenschr. 1913. S. 1659.
Renaud: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer. Tom. 13, p. 288. 1924.
Robin: Bull. gén. de thérap., méd., chirurg. etc. Tom. 165, p. 195. 1913. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 168, p. 1071 et 1224. 1919. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 156, p. 1262, 1409 et 2018. 1913.

Rohdenburg and Krehbiel: Journ. of cancer research Vol. 7, p. 417. 1923.
Roussy and Wolf: Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Vol. 7, p. 562. 1922.
Schlesinger: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36, S. 47. 1923.
Stepp: Strahlentherapie Bd. 10, S. 143. 1920.
Sugiura, Noyes and Falk: Journ. of cancer research Vol. 6, p. 285. 1922.
Takemura: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 72, S. 78. 1911.
Troisier et Wolf: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 86, p. 651. 1922.
v. d. Velden: Biochem. Zeitschr. Bd. 9. 1908.
Waterman: Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Vol. 5, p. 305. 1921. Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 535. 1922.
White: Lancet 1921. p. 701.
Wolf: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 176, p. 1932. 1923.
Woenckhaus: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 135. 1924.

II. Kohlenhydrate.

Beebe and Shaffer: Americ. journ. of physiol. Vol. 14. 1905.
Behr: Inaug.-Diss. Göttingen 1897.
Bernhard: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 31.
Best: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 23. 1898; Bd. 33. 1903. Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie Bd. 23. 1906.
Bierich: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 6. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 36.
Biermer: Inaug.-Diss. Rostock 1923. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 19.
Bierry, Rathbery et Leoina: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 173, p. 56. 1921.
Blumenthal: Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. Wiesbaden 1906.
Brault: Le pronostic des tumeurs basé sur le récherche du glycogène. Paris: Masson & Cie. 1899.
Debernardi: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 40. 1907.
Deniord, R., Schreiner and H. Deniord: Arch. of internal med. Vol. 25, p. 32. 1920.
Fischer: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 40. 1906.
Freund: Wien. med. Blätter 1885. Nr. 9 u. 36.
– und Kaminer: Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 470. 1912.
Friedenwald and Grove: Americ. journ. of the med. sciences Vol. 163, p. 33. 1922.
Fulci: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Vol. 10, p. 131. 1910.
v. Gierke: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 37. 1905. Suppl. Festschr. f. Arnold. 1905. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 11, 2. Abt., S. 891. 1907.
Gläßner: Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 15.
Kocher: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 155. 1899.
Langhans: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 120. 1890.
Langston: Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 7, p. 293. 1922.
Läwen: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 38. 1905.
Le Noire, Fossey et Richet fils: Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. Tom. 11, p. 393. 1921. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 89, p. 609. 1923.
Leyton, A. S. and H. G. Leyton: Brit. med. journ. Vol. 31, p. 852. 1921.
Lubarsch: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 1. 1894; Bd. 2, S. 166. 1895.
Matrai: Pester med. chirurg. Presse 1885. Nr. 36.
Neuberg: Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 5.
v. Noorden: Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. Berlin 1906/07.
Rohdenburg, Krehbiel and Bernhard: Journ. of cancer research Vol. 6, p. 223. 1921.
Rollo: Gazz. internaz. med.-chirurg. 1913. p. 145 u. 169.
Russel: Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 1, p. 144 and 175. 1920; Vol. 3, p. 51. 1922.
Sabolotnow: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 41. 1907.
Simon: Southern, med. journ. Vol. 16, p. 582. 1923.
Sokoloff et Cartotto: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 89, p. 628. 1923.
Trinkler: Zentralbl. d. med. Wiss. 1890. S. 486.

III. Lipoide und Fette.

Arnold: Journ. de pharmacie et de chim. Tom. 21, p. 305. 1920.
Beatson: Lancet Vol. 1, p. 1560.
Benett: Journ. of biol. chem. Vol. 17, p. 13. 1913.
Bloor: Journ. of biol. chem. Vol. 25, p. 577. 1916.
Blumenthal: Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. Wiesbaden 1906.
Borst: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 337. 1924.
Currie: Journ. of pathol. and bacteriol. Vol. 25, p. 213. 1922.
Deniord, R., Schreiner and H. Deniord: Arch. of internal med. Vol. 25, p. 32. 1920.
Fabian: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 12.
Feigl: Biochem. Zeitschr. Bd. 90, S. 1. 1918.
Frey und Lefmann: Med. Klinik 1908. Nr. 46.
Grafe und Römer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 93, S. 161. 1908; Bd. 94, S. 239. 1908.
Kahn und Potthoff: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 434. 1922.
Klein und Dinkin: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 92, S. 302. 1914.
Leitner: Wien. klin. Wochenschr. 1913.
Livierato: Berlin. klin. Wochenschr. 1910. S. 1452.
Loeper, Debray et Tonnet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 85, p. 423. 1921.
Medak: Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 428. 1914.
Mertens: Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 33.
Nakahara: Journ. of exp. med. Vol. 40, p. 363. 1924.
Robertson, Brailsford and Burnett: Journ. of exp. med. Vol. 17, p. 344. 1913.
Roffo: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer. Tom. 13, p. 500. 1924.
Rosenfeld: Dtsch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 13. Hofmeisters Beitr. Bd. 5, S. 83.
Rosenthal und Holzer: Biochem. Zeitschr. Bd. 108, S. 226. 1920.
Seyderhelm und Lampé: Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 31.
Sister e Jona: La clin. med. ital. 1909. Nr. 5—6.
Sokoloff: Ann et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles. 1922. p. 37. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 85, p. 820. 1921.
Tramontano: Gazz. internaz. med.-chirurg., Vol. 26, p. 37. 1920.
Tsumuri: Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 30, p. 346. 1916.
Wacker: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 383. 1912; Bd. 78, S. 349. 1912.
Wells: Journ. of med. research 1908.
Wolter: Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 260. 1913.

IV. Eiweißkörper und deren Abbauprodukte.

Abderhalden und Medigreceanu: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69, S. 66. 1910.
Albu und Neuberg: Biochem. Zeitschr. Bd. 1, S. 541. 1906.
Bang: Hofmeisters Beitr. Bd. 4, S. 362. 1904.
Beebe: Boston med. a. surg. journ. Bd. 157, Nr. 26. 1907.
Bergell und Dörtinghaus: Dtsch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 36.
Bernhard: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 31. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 38, S. 204. 1924.
Besançon et Labbé: Traite d'hématologie. Paris: Steinheil 1904. S. 729.
Bloeme, Swart and Terwen: Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 345. 1914.
Blumenthal: Charité-Ann. Bd. 21, S. 144. 1896. Klin. Jahrb. Erg.-Bd. 2. Med. Klinik 1905. S. 167.
Brandenburg: Berlin. klin. Wochenschr. 1896.
Braunstein: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 1, S. 199. 1904.
Breinl: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 310. 1911.
Brieger: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2, S. 241. 1871.
Caforio: Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 41.
Cario: Inaug.-Diss. Göttingen 1888.
Chisolm: Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 17, p. 606. 1913.
Cramer and Pringle: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 82, p. 307. 1910.
Damask: Wien. klin. Wochenschr. 1915. S. 499.
Doer und Berger: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 96, H. 2. 1922.

Drummond: Biochem. journ. Vol. 11, p. 246. 1917.
Ebbecke: Biochem. Zeitschr. Bd. 12, S. 491. 1908.
Einhorn, Kahn und Rosenbloom: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 17, S. 557.
Falk, Salomon und Saxl: Med. Klinik 1910. Nr. 13.
Fanconi: Biochem. Zeitschr. Bd. 139, S. 321. 1923.
Fasal: Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 88. 1913. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 27.
Gröbly: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 115, S. 170. 1921.
Groß und Reh: Med. Klinik 1911. Nr. 20.
Gussio: Tumori Vol. 10, p. 1. 1923.
Gutzeit: Arch. f. klin. Med. Bd. 143, S. 238. 1923.
Hahn: Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 29.
Henninge: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 40, S. 369. 1900.
Herzfeld und Klinger: Biochem. Zeitschr. Bd. 83, S. 228. 1917.
Horbaczewski: Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wiss. Wien 1891. Nr. 8.
Ishioka: Med. Klinik 1911. Nr. 40.
Joachim: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93, S. 558.
Kabanoff: Wratschebnaja Gaseta 1914.
Kahn: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 21.
– und Potthoff: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 8, 34 u. 39. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 169. 1922; Bd. 31, S. 423. 1923.
Kennaway: Quart. journ. of med. Vol. 17, p. 302. 1924.
Killian und Kast: Arch. of internal med. Vol. 28, p. 813. 1921.
Klemperer: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16, S. 581. 1889.
Klewitz: Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 22 (Ref.).
Klotz: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 89, p. 1337. 1923.
Kocher: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 115, S. 380. 1914.
Kojo: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 73, S. 416. 1911.
Kotzareff: Schweiz med. Wochenschr. 1923. Nr. 43.
Leitner: Wien. klin. Wochenschr. 1913.
Lewin: Hofmeisters Beitr. Bd. 1, H. 10–12. 1902. Festschr. f. Salkowski. Berlin 1904. S. 225.
Loeb: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 432. 1923. Biochem. Zeitschr. Bd. 142, S. 11. 1923.
Loebner: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 127, S. 397. 1918.
Loeper: Presse méd. Tom. 30, p. 321. 1922.
– Debray et Tonnet: Progr. méd. Tom. 47, p. 159. 1920. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 85, Nr. 25. 1921.
– Forestier et Tonnet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 1086 et 1193. 1920.
– et Tonnet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 1032 et 1139. 1920. Progr. méd. Tom. 47, p. 345. 1920. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Tom. 12, p. 103. 1923.
Madinareitia: Anales soc. española Fis. Quim. II. Vol. 17, p. 136. 1919.
Maisener: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8, S. 234. 1884.
Mancini: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Vol. 5. 1906. Arch. f. klin. Med. Bd. 131. S. 388.
Meidner: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 9, S. 408. 1911.
Moll: Hofmeisters Beitr. Bd. 4, S. 563 u. 578. 1904.
Moraczewski: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 139, S. 385. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 133, S. 385. 1897.
Müller: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16, S. 496. 1889.
Murachi: Biochem. Zeitschr. Bd. 41, S. 138.
Neubauer und Fischer: Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 499. 1909.
Neuberg: Arb. a. d. pathol. Inst. zu Berlin 1906.
v. Noorden: Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. Berlin 1906/07.
Oswald: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 264. 1916.
Pacanowski: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 9, S. 429. 1885.
Petry: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27, S. 398. 1899. Hofmeisters Beitr. Bd. 2, S. 94. 1902.

Raibow une Smotrow: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 33, S. 105. 1924.
Ramond et Zizine: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 657.
Reid: Med. chronicle Vol. 27, p. 20. 1914.
Reiß: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 10, S. 630. 1913.
Rolph: Med. Rec. Vol. 83. 1913.
Romani: Giorn. di clin. med. Vol. 3, p. 41. 1922.
Rosowa: Russki Wratsch 1912. p. 1532.
Ruppel, Ornstein und Lasch: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 97, H. 1 u. 2.
Saiki: Journ. of biol. chem. Vol. 7, p. 23. 1910.
Salkowski: Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 51 u. 52; 1910. S. 553, 1747 u. 2297. Charité-Annalen Bd. 37, S. 239. 1913.
Salomon und Saxl: Beitr. z. Carcinomforsch. 1910. H. 2.
Saxl: Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 224. 1913.
Schumm und Kimmerle: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 92, S. 1. 1914.
Semenow: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 31.
Senator: Zentralbl. f. med. Wiss. 1877. S. 357, 370 u. 388. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 1.
Setti: Riv. venet. dei scienze med. Vol. 16, p. 31. 1899.
Starke: Zeitschr. f. Biol. Bd. 40. 1900.
Stauber: Biochem. Zeitschr. Bd. 25, S. 195. 1910.
Stoltzenberg, H. und M. Stoltzenberg - Bergius: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 18, S. 46. 1921.
Szigmondy: Kolloidchemie.
Takemura: Biochem. Zeitschr. Bd. 25, S. 505. 1910.
Vorschütz: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 478. 1924.
Vorschütz, Joh. und Jos. Vorschütz: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 26.
Weiß: Biochem. Zeitschr. Bd. 27, S. 191. 1910.
Wendelstadt: Arch. f. klin. Med. Bd. 25, S. 204. 1894.
Wohlfarth: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 186, S. 20. 1924.
Wolff: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 3, S. 95. 1905. Med. Klinik 1905. Nr. 13.
— und Junghans: Zit. nach Raibow und Smotrow.
Wolter: Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 93 u. 261. 1917.
Zerner: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 157. 1924.

V. Pigmente.

Abel: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 120, S. 204. 1890.
D'Agata: Tumori Vol. 9, p. 121. 1922.
Alsberg: Journ. of med. research. Vol. 16, p. 117.
Brancati: Tumori Vol. 9, p. 131. 1922.
Blumenthal: Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. Berlin 1906.
Currie: Biochem. journ. Vol. 18, p. 231 and 235. 1924.
Eppinger: Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 181. 1910.
v. Fürth und Jerusalem: Zeitschr. f. chem. Physiol. u. f. Pathol. Bd. 10. 1907.
— und Schneider: Hofmeisters Beitr. Bd. 1, S. 229 u. 241. 1901.
Gessard: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 38, p. 1086. 1903.
Helmann: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 23, S. 1017. 1902.
Jäger: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 198, S. 1 u. 62. 1909.
Mawas: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 182. 1923.
Neuberg und Kikkokoji: Biochem. Zeitschr. Bd. 20, S. 524. 1909.
Saccardi: Biochem. Zeitschr. Bd. 132, S. 441. 1922.
Schmidt: Internat. Pathologenkongreß Turin 1912.
Treuherz: Zeitschr. f. exp. Krebsforsch. Bd. 18, S. 73. 1921.

VI. Fermente.

Abderhalden, Kölker und Medigreceanu: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 62, S. 145. 1909.
— und Medigreceanu: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 65, S. 265. 1910.
— und Rona: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 60, S. 415. 1909.
— und Pincussohn: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 66, S. 267. 1910.

Achard et Clare: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 53, p. 708. 1901.
Bauer: Wien. klin. Wochenschr. 1912.
Blumenthal: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16, S. 58. 1919. Cancer 1914. Nr. 7.
– und Brahn: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 8, H. 3. 1910.
– Jakoby und Neuberg: Med. Klinik 1909. Nr. 4.
– und Wolff: Med. Klinik 1905. S. 167.
Brahn: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16, S. 58. 1919. Preuß. Akad. d. Wiss. v. 7. VII. 1910 und 6. IV. 1916.
Braunstein: Wratschebnoje Obosrenije 1921. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 27. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 18.
Buxton: Journ. of med. research Vol. 9, p. 356. 1903.
– and Shaffer: Journ. of med. research. Vol. 13, Nr. 5. 1905.
Caro: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, S. 49. 1920.
Citron und Reicher: Berlin. klin. Wochenschr. 1908. S. 1398.
Falk, Noyes and Sugiura: Journ. of biol. chem. Vol. 53, p. 75. 1922; Vol. 55, p. 653. 1923; Vol. 59, p. 183, 213 and 225. 1924.
Fuld und Hirayama: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 10, S. 248. 1912.
Hamburger: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 59, p. 847. 1912.
Heß und Saxl: Zur Kenntnis der spezifischen Eigenschaften der Carcinomzelle. Wien 1909.
Kepinow: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 7, S. 516. 1909.
Lewin: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 2, S. 212. 1908.
Lieblein: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 9, S. 609. 1910.
Loeper, Faroy et Tonnet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 993. 1920.
Mauriac, Bonnard et Servantie: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 706. 1923.
Minami: Biochem. Zeitschr. Bd. 142, S. 334. 1923.
Neubauer und Fischer: Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 499. 1909.
Neuberg und Ascher: Arb. a. d. pathol. Inst. zu Berlin 1906.
Neuschloß: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 2.
Petry: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27, S. 398. 1899.
Rémond et Sendrail: Gaz. des hôp. civ. et milit. Tom. 97, p. 1173. 1924.
Rosenthal: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 38, S. 48. 1912. Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig., Bd. 14, S. 174. 1912.
Sugiura and Benedict Journ. of cancer research Vol. 5, p. 373. 1920.
– Noyes and Falk: Journ. of cancer research Vol. 6, p. 285. 1921.
Tadenuma, Hotta und Homma: Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 21.
Thomas et Binetti: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 86, p. 29. 1922.
Warburg und Minami: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 17.
Waterman und Kalff: Biochem. Zeitschr. Bd. 135, H. 1–3. 1923.
Wiechmann: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 12.
Yoshimoto: Biochem. Zeitschr. Bd. 22, S. 299. 1909.
Zerner: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 99, S. 263. 1922.

VII. Physikalische Chemie.

Ahlgren: Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 4, p. 196. 1923.
Bauer: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 358. 1923.
Bechhold und Reiner: Biochem. Zeitschr. Bd. 108, S. 98. 1920.
Breuer: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95, S. 433. 1922.
Chambers: Journ. of biol. chem. Vol. 55, p. 229 and 257. 1923.
Cohnreich: Fol. haematol. Vol. 16, p. 307. 1913.
Drew: Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 1, p. 115. 1920.
Fischer, Roger: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 558. 1923. Bull. de l'acad. de méd. Tom. 89, p. 71. 1923.
Händel und Tadenuma: Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 9.
Kagan: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 155. 1924.
Kopaczewski: Les colloides en thérapeutique Masson 1921. p. 25.
– Théorie et pratique des colloides. Vigot 1923.

Kottmann: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. S. 1060.
Kotzareff: Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 45.
Lipschitz: Zeitschr. f. physiol. Chem. 1920. S. 1091.
Marques dos Santos: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 713. 1923.
Roffo: Prensa méd. argentina Vol. 2, p. 5. 1917. Rev. del. inst. bacteriol. Buenos Aires Vol. 1, Nr. 1.
— y Minquenz: Prensa méd. argentina Vol. 12, p. 2. 1917.
Russel and Gye: Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 1, p. 175. 1920.
— and Woglom: Scient. rep. of the Imperial Cancer Research fund.
Schemensky: Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 47 u. 49; 1921. Nr. 50. Biochem. Zeitschr. 105. H. 4—6.
Warburg und Minami: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 17.
Waterman: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 19, S. 101. 1922; Bd. 20, S. 375. 1923. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer Tom. 12, p. 155. 1923.
— et Dierk: Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Vol. 5, p. 328. 1921.

Die differentialdiagnostischen Methoden zur Erkennung maligner Tumoren aus dem Blut oder Serum.

VIII. Hämolyse-Versuche.

Agazzi: Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 34.
Alessandri: Soc. ital. pathologica. Versammlung 27.—30. IX. 1909.
Alexander: Brit. journ. of exp. pathol. 1921.
Ascoli: Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 31.
Bard: Semaine med. 1901. Nr. 35.
Buchheim: Dtsch. med. Wochenschr. 1907. L. B.
Bürger: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 10, S. 30. 1912.
Buttler and Mefford: Journ. of the Americ. med. assoc. 12. VII. 1909.
Cartelli: Rif. med. 1896.
Crile: Americ. journ. of obstetr. a. dis. of woman a. childr. Vol. 58, Nr. 6. 1908. Med. record 1908. Nr. 33. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 51. 1908.
Fuld: Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 18 u. 30.
Kelling: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 80, H. 1. 1906. Dtsch. med. Wochenschr. 1907. L. B. Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 37 u. 38. Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 29 u. 30.
Kridy: Albany med. Annals 1910. Mai.
Kullmann: Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Berlin. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 8.
Maragliano: Rif. med. 1908. Nr. 33.
Micheli e Donati: Rif. med. 1903. Nr. 28.
Richartz: Dtsch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 31.
Smithies: Arch. of diagnosis Vol. 3. 1910. Journ. of the Americ. med. assoc. 11. XII. 1909.
Wassink van Raamsdork and W. F. Wassink: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Vol. 67, p. 2011. 1923.
Weinberg et Mello: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1909. Nr. 29/30. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1910. p. 43.

IX. Hämolyse nach Zusatz von Reagenzien.

Benjamin: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 104, S. 277. 1923.
Calmette: Zit. nach Sachs.
Decker: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 174. 1923.
Dietrich: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 81, S. 641. 1918. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 48.
Faust und Talqvist: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57. H. 5/6.
Goldberger: Zit. nach Pareti.
Izar: Zeitschr. f. exp. Therap. u. Immunitätswiss. Bd. 21. S. 305. 1914.
Kahn und Potthoff: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 169. 1922; Bd. 31, S. 430. 1923. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 34.

Luger und Weis-Ostborn: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., Bd. 36, S. 17. 1923.
Lundwall: Arch. f. Gynäkol. Bd. 119, S. 468. 1923.
Meyer: Arch. f. soz. Hyg. Bd. 65, S. 292. 1908.
Pareti: Pathologica 1922. p. 299.
Rubino e Farmachidis: Rif. med. Vol. 29, p. 1345. 1913.
Sweak and Fleisher: Journ. of med. research Vol. 27. p. 383. 1913.
Waterman: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Vol. 19, H. 12. 1915.
Weis-Ostborn und Silberstern: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 39, S. 239. 1924.

X. Komplementbindungsreaktionen.

D'Agata: Pathologica Vol. 4, p. 612. 1912.
Ballner und von Decastello: Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 45.
Barrat: Brit. med. journ. Vol. 3. 1910.
v. Bergmann und Keuthe: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1906. S. 255.
Bertone: Arch. per le scienze med. Vol. 36, p. 302. 1912.
Blumenthal, Auler und Meyer: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 25.
Caan: Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 14.
v. Dungern: Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 2, 20, 52.
Edzard: Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 53.
Elias, Neubauer, Porges und Salomon: Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
Engel: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 10, S. 248. 1911.
Fried: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 50.
Halpern: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27, S. 340. 1913. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 17.
Hirschfeld: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 28.
Leschke: Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 1912. S. 271.
Lindenschatt: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 46.
De Marchi: Lo speriment. Vol. 63, p. 969. 1910.
Marques dos Santos: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 713. 1922.
Petridis: Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1318.
Philosophow: Wratschebnaja Gaseta 1910. Nr. 37 and 38.
Ranzi: Wien. klin. Wochenschr. 1906. S. 1552. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung (Kraus und Levaditi) Erg.-Bd. Jena 1910. S. 592.
Ravenna: Archivo par le scienze med. Vol. 32. Nr. 6. 1909.
Rosenberg: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 26.
Sampietro e Tesa: Ann. d'ig. sperim. Vol. 7, H. 4. 1908.
Schenk: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 14.
Simon and Thomas: Journ. of exp. med. Vol. 10, p. 673. 1908.
Sisto e Jona: Clin. med. ital. Vol. 48, p. 239. 1910.
Sivoni, Corradi e Caffarena: Ann. dell' istit. Maragliano Vol. 6, p. 280. 1912.
Weil: Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 18.
Wolfsohn: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 41.
Yamanouchi und Lytchkowsky: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 20, S. 374. 1913.

XI. Fällungs-Reaktionen.

Engel: Dtsch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 48.
Freund und Kaminer: Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 470. 1912.
Izar: Boll. d. sed. d. accad. gioenia di scienze naturali in Catania Vol. 49, p. 6. 1921.
v. Leyden und Blumenthal: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. S. 203.
Mertens: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 6.
Shaw-Mackenzie: Lancet Vol. 203, p. 759. 1922.

XII. Meiostagmin-Reaktion.

De Agostini: Med. Klinik 1910. Nr. 29.
Arzt und Zarycki: Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 6.

Ascoli und Waterman: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 25, S. 944. 1924.
— und Izar: Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 2, 8, 22, 41; 1920. Nr. 22.
Balzarek: Med. Klinik 1915. Nr. 24.
Bertino: La Ginecologia Vol. 7. 1910.
Bloom und Deelmann: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Vol. 64, p. 505. 1920.
Blumenthal: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 24. 1915.
— und Fränkel: Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 39.
Brüggemann: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25, S. 877. 1913.
Bucco: Gazz. internaz. med.-chirurg. Vol. 13, p. 1155. 1913.
Burmeister: Journ. of infect. dis. Vol. 12, p. 439. 1913.
Castellana: Pathologica Vol. 14, p. 606. 1922.
Castiglioni: Biochemica e terapia sperim. Vol. 2, H. 11. Osp. magg. (Milani) 1911. Nr. 2.
Cattoretti: Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 18. Biochem. e terap. sperim. Vol. 3, H. 4, 8 u. 9. Pathologica Vol. 4, p. 439.
Di Quattro: Tumori Vol. 3, p. 202. 1913.
Du Nouy: Journ. of exp. med. Vol. 35, p. 707; Vol. 36, p. 115. 1922.
D'Este: Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 19.
Ferrari und Urizio: Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 16.
Fulchiero: Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 43. Pathologica Vol. 5, Nr. 112.
Gasbarrini: Folia clin. chim. e microsc. Vol. 3, H. 10. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 33.
v. Graff: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 3.
Hall: Communications de l'inst. Sérother. de l'Etat Danois Tom. 9, p. 328 et 353. 1917.
Hara: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 52.
Ishiwara: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Bd. 71, S. 80. 1913.
Izar: Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 25. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 39. Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 33 u. 49; 1913. Nr. 15 u. 18. Biochem. Zeitschr. Bd. 29, S. 13. 1910; Bd. 60, S. 320. 1914.
— Bollettino d. sedutte d. Academia gioenia di scienze naturali di Catania Vol. 49, p. 6. 1921. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 34; 1923. Nr. 14. Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig., Bd. 6, S. 624; Bd. 21, S. 305. 1914.
— e Caruso: Rif. med. 1921. Nr. 48; 1922. Nr. 7. Biochem. e terap. sperim. Vol. 8, p. 305. 1921.
— e Di Quattro: Biochem. e terap. sperim. Vol. 3, H. 4. 1911. Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 226. 1914.
— und Ferro: Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 234/246. 1914.
— und Patané: Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 186. 1913.
Kelling: Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 3 u. 44; 1913. Nr. 2 u. 27. Arch. f. Verdauungskrankheiten Bd. 18, S. 3.
Kraus: Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 23.
— v. Graff und Ranzi: Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 28.
Köhler und Luger: Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 29; 1913. Nr. 8; 1918. Nr. 36.
Leidi: Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 28.
Leschke: Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 1912. S. 271.
Loeb: Biochem. Zeitschr. Bd. 136. S. 190. 1923.
Maccabrani e Usuelli: Pathologica 1910. Nr. 50.
Mello: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1910. p. 322.
Micheli: Biochem. e terap. sperim. Vol. 3, H. 10.
— e Cattoretti: Biochem. e terap. sperim. Vol. 2, H. 8. Pathologica 1910. Nr. 43; 1911. Nr. 68. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 21. Clin. med. ital. 1913. Nr. 13. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 44. Giorn. R. Acc. Torino Vol. 17, H. 1. 1911.
Mioni: Tumori Vol. 3, H. 6.
Pasini: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1911. H. 2.
Pincuß: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 2 u. 3.
Pulchiero: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 16.
Roosen und Blumenthal: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 12.

Rosenberg: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20.
Sachs: Strahlentherapie Bd. 15, S. 795. 1923.
Simonelli: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1911. H. 2.
Stabilini: Berlin. klin. Wochenschr. 1910. S. 1498.
Stammler: Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 30. Arch. f. klin. Chirurg. 1911. S. 96. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 92.
Sulchiero: Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 53.
Tedesco: Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 26.
Usuelli: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1911. H. 2.
Venzenzi: Pathologica 1910. Nr. 32.
Verson: Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 30.
Waterman: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1915. Nr. 39; 1921. Nr. 2, 3 u. 20. Biochem. Zeitschr. Bd. 133. 1922; Bd. 134. 1922. Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Tom. 4. 1920. Berlin. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 38.
Weinberg: 2. Confér. internat. pour l'étude du cancer Alcan éd. Paris 1911.
Weis-Ostborn: Med. Klinik 1921. Nr. 22. Biochem. Zeitschr. Bd. 148, S. 308. 1924.
Wissing: Inaug.-Diss. Kopenhagen 1916. Hospitalstidende 1915. Nr. 23. Berlin. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 38.
Wolfsohn: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 102. 1913.
v. Zarzycki: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 8.
Zuberzycki: Gynäkol. Rundsch. 1913. H. 23. Arch. f. Gynäkol. Bd. 102, H. 1. 1914.

XIII. Labilitätsreaktionen.

v. Darányi: Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 45.
Ehrenteil und Weis-Ostborn: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 13.
Fischer, Roger: Bull. de l'acad. de méd. Tom. 89, p. 71. 1923.
Frisch und Starlinger: Med. Klinik 1922. Nr. 8.
Gaté et Papacostas: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 1432. 1921.
Jósza und Tokeoka: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 12.
Kärten: Biochem. Zeitschr. Bd. 135, S. 536. 1923.
Kotzareff: Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 43.
Luger, Weis-Ostborn und Ehrentheil: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 36, H. 1. 1923.
Mayer: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 34.
Rosenthal: Zeitschr. f. Chemotherap., Orig., Bd. 1, S. 1. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 13.
Rosenow: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 34.
Sachs: Strahlentherapie Bd. 15, S. 795. 1923.
— und Oettingen: Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 12. Biochem. Zeitschr. Bd. 118.
Weichardt: Berlin. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 20. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 4. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 6, S. 644.
— und Kümell: Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 32.

XIV. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Bloch und Oelsner: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 404. 1923.
Faraeus: Biochem. Zeitschr. Bd. 89. 1918.
Gragert: Arch. f. Gynäkol. Bd. 118, S. 421. 1923.

XV. Flockungs-Trübungs-Reaktion.

Bernhard: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 31. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 38, S. 204. 1924.
Büttner: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 38.
Izar: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 44.
Kahn: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 29 u. 49; 1924. Nr. 21. Strahlentherapie Bd. 15, Nr. 21, S. 808. 1923/24.
Lichtwitz: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 21.

XVI. Botelho-Reaktion.

Blouquier de Claret et Brugairolle: Gaz. des hôp. civ. et milit. Tom. 97, p. 745. 1924.
Cabanis et Foulquier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 1011. 1923.
Guérin, P. et M. Guérin: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 1248. 1923.
Rémond et Sendrail: Gaz. des hôp. civ. et milit. Tom. 57, p. 1173. 1924.
Sabrazès et Muratet: Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang Tom. 16, p. 841. 1923.
Sachs: Strahlentherapie Bd. 15, S. 795. 1923.
Wilbouchewitch: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 1339. 1922.

XVII. Cytolytische Reaktionen.

Arzt und Kerl: Wien. klin. Wochenschr. 1912. S. 1821.
Erdmann: Strahlentherapie Bd. 15, S. 822. 1923.
Fasiani e Anglesio: Biochem. e terap. sperim. Vol. 8, p. 205. 1921.
Frankenthal: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 17, S. 250. 1920.
Fränkel: Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 350.
Freund: Wien. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 12; 1922. S. 1329 u. 1390.
— und Kaminer: Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 10 u. 34; 1911. Nr. 51; 1913. S. 1009. Biochem. Zeitschr. Bd. 26, S. 312. 1910; Bd. 46, S. 470. 1912.
Herly: Journ. of cancer research Vol. 6, p. 337. 1922.
Hirschfeld: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 11, S. 388. 1912.
v. Hochenegg: Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 956. Med. Klinik 1916. S. 476.
Ishiwara: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 10.
Kaminer: Wien. klin. Wochenschr. 1916. S. 13.
Koritschoner: Biochem. Zeitschr. Bd. 129, S. 605. 1922.
— und Morgenstern: Biochem. Zeitschr. Bd. 104, S. 259. 1920.
Kraus: Wien. klin. Wochenschr. 1912. S. 615 u. 867.
— v. Graff und Ranzi: Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 28.
— und Ishiwara: Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 17.
— — und Winternitz: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. S. 303.
Leschke: Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 1912. S. 271.
Monakow: Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 2201.
Nather: Schweiz med. Wochenschr. 1923. S. 54.
— und Orator: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 35, S. 611. 1922.
Neuberg: Biochem. Zeitschr. Bd. 26, S. 344. 1910.
Paltauf: Wien. klin. Wochenschr. 1910. S. 1623.
Ranzi und Admiradzibi: Ranzis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung Erg.-Bd. 1912.
Ramond, Ravina et Zizine: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 39, p. 947. 1923.
Rosenthal: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 14, S. 174. 1912.
Simon and Thomas: Journ. of the Americ. med. assoc. 1908. Nr. 11.
Stammler: Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1957.

XVIII. Antitrypsin-Reaktion.

Ambard: Semaine med. 1908. p. 532.
Bayly: Brit. med. journ. 30. X. 1909.
Becker: Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 37.
Behne: Inaug.-Diss. Halle 1909.
v. Bergmann: Med. Klinik 1909. Nr. 2.
— und Bamberg: Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30.
— und K. Meyer: Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 37.
Bittorf: Arch. f. klin. Med. Bd. 91, S. 212. 1907.
Braunstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 13. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 11.

Brieger: Berlin. klin. Wochenschr. 1910. S. 279.
– und Trebing: Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 22, 29, 51.
Carpi: Biochem. e terap. sperim. 1909.
Chiarolanza: Med.-naturwiss. Arch. Bd. 2. 1910.
Citronblatt: Med. Klinik 1912. Nr. 34.
v. Dungern: Münch. med. Wochenschr. 1898. S. 100.
Eisner: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., 1909. S. 650
Franz: Arch. f. Gynäkol. Bd. 102.
Fürst: Berlin. klin. Wochenschr. 1909. S. 58.
Fürstenberg und Trebing: Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 29.
Golla: Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 40.
Graefenberg: Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 14.
Groß: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 58.
v. d. Heide und Kroesing: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 39, H. 6. 1914; Bd. 61, H. 1.
Heinemann: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 39, H. 6. 1914.
Herzfeld: Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 49.
Hort: Brit. med. journ. 2. XI. 1909.
Jakob: Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 27.
Jochmann: Arch. f. Gynäkol. Bd. 89. 1909.
Katzenbogen: Inaug.-Diss. Straßburg 1911.
Kawishima: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 8, H. 3. 1911.
Kirchheim: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 22 (Ref.).
Königsfeld: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 2.
Klug: Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 50.
Landois: Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 10.
Lannoy: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 12, p. 7. 1909.
– et Falque: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 86, p. 102. 1922.
Mandelbaum: Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 2215.
Marcus: Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 14; 1909. Nr. 4.
Meyer: Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 23 u. 42. Biochem. Zeitschr. Bd. 23. 1910.
Müller: Zentralbl. f. inn. Med. 1909. S. 89.
Neisser und Königsfeld: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 444. 1911.
Orczag and Barcza: Orvosi Hetilap 1909. Nr. 34.
Petrow: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1914–1918.
Pfeiffer und de Crinis: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 18, H. 4.
Pincuß: Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 51. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. S. 55 u. 119.
Ranzi: Handbuch für Immunitätsforschung 1911. S. 592.
Rusznyák, Barát und Dániel: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3, S. 515. 1922.
Rosenthal: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 505. 1911. Folia serologica Vol. 6, H. 3. 1910.
Schlenderowitsch: Inaug.-Diss. Bern 1911.
Schorlemer und Selter: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69. 1910.
Stuemphe: Med. Klinik 1910. Nr. 6.
Thaler: Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 24.
Torday: Budapesti Orvosi Gjsay 1909. Nr. 35.
Waelli: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25, S. 184. 1912.
Weil: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 29, S. 159. 1917.
Weinberg et Mello: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 30. X. 1909.
Wiens: Arch. f. klin. Med. Bd. 91, S. 456. 1907; Bd. 96, S. 62. 1909.
– und Schlecht: Arch. f. klin. Med. Bd. 96, S. 44. 1909.
Wilbouchewitch et Busser: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 89, p. 61. 1923.

XIX. Abderhalden-Reaktion.

Abderhalden: Fermentforschung Bd. 1, S. 361. 1918; Bd. 5, S. 84, 119, 130, 163, 342. 1921; Bd. 6, S. 119, 230, 263. 1922.

Die Abderhaldensche Reaktion. Ein Beitrag zur Kenntnis von Substraten mit zellspezifischem Bau und der auf diese eingestellten Fermente und zur Methodik des Nachweises von auf Proteine und ihre Abkömmlinge zusammengesetzter Natur eingestellten Fermente. 5. Aufl. der „Abwehrfermente". Berlin 1922.
Med. Klinik 1921. S. 1453. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 8 u. 9.
Abderhalden und Grigorescu: Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 22.
Allmann: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 6.
Ankner: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 27.
Blachstein: Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 19, H. 3.
De Crinis und Mahnert: Fermentforschung Bd. 2, S. 2. 1918.
Doerr und Berger: Biochem. Zeitschr. Bd. 123, S. 144. 1921.
Engelhorn: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 11.
Epstein: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 17.
Erpicum: Presse méd. 1914. Nr. 7.
Frank und Heimann: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 14.
Fränkel: Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 7. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 12.
Fried: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 50.
Gobarow: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 30.
Guggenheimer und Cytronberg: Sitzungsber. d. Berlin. Med. Ges. vom 21. 1. 1914.
Halpern: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27, H. 2. 1913.
Heimann und Fritsch: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 103, S. 658. 1914.
Herzfeld und Klinger: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 5.
Hippel: Fermentforschung Bd. 1, S. 233.
Hirsch: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 91, S. 440. 1914. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 31. Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden von Abderhalden Bd. 8, S. 567. 1915.
Hussy und Herzog: Zentralbl. f. Gynäkol. 1916.
Jonas: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 23.
Kraus: Wien. klin. Wochenschr. 1912.
— und v. Graff: Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 6.
Küster und Bode: Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 130, S. 130. 1923.
Lindig: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 6.
Lowy: Journ. of the Americ. med. assoc. 1914. Nr. 6.
Ludke: Gaz. des hôp. civ. et milit. 1913. Nr. 65.
Lyczkowski: Sitzung der russ. Ges. f. Krebsforsch. Januar 1914.
Marcus: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 27.
Mayer: Münch. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 2.
Meyer: Biochem. Zeitschr. Bd. 114. 1921.
Oeller und Stephan: Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 2.
Parsamow: Zeitschr. f. Gynäkol. 1913. Nr. 6.
Piorkowski: Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 6.
Pregl und de Crinis: Fermentforschung Bd. 2, S. 58. 1918.
Sachs: Strahlentherapie Bd. 15, S. 795. 1923.
Schumkowa-Trebina: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 131, S. 520. 1914.
Tiessenhausen: Fermentforschung Bd. 7, S. 195. 1921.
Walter: Russky Wratsch 1913. Nr. 22.
Zacherl: Arch. f. Gynäkol. Bd. 119, S. 440. 1923.

XX. Intracutanreaktionen.

Boyksen: Zentralbl. f. Chirurg. 1919. Nr. 51; 1924. Nr. 17. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 4.
Budde: Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 47, S. 611. 1920.
Calasso: Med. Klinik 1924. Nr. 24.
Drügg: Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 47, S. 1198. 1920.
Eggers: Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 19.
Harke: Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 4.
Hoff: Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 25.
Hoffgaard: Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 8.
Mertens: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 179. H. 3—4.

Sulger: Med. Klinik 1922. Nr. 43.
Vorschütz: Zentralbl. f. Chirurg. 1922. S. 920.
Wigand: Zentralbl. f. inn. Med. 1920. S. 786. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 36. S. 202. 1923.

XXI. Albumin-A-Reaktion.

Hirsch: Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1924.
Kahn: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 21 u. 39. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924. S. 281.

Einleitung.

Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, auch nur den Begriff des Wachstums einwandfrei zu definieren (Robertson). Es ist daher nicht verwunderlich, daß unsere Kenntnisse über die Chemie des Wachstums noch recht lückenhaft sind. Gerade bei der Erforschung dieses Gebietes wird man immer wieder an das Goethewort erinnert: „Wer was Lebend'ges will erkennen und begreifen . . .". Das pathologische Wachstum ist nur ein Teilgebiet dieses großen Problems. Zwischen dem normalen und pathologischen Wachstum bestehen fließende Übergänge. So haben uns die durch Carrel angegebenen Methoden der Gewebszüchtung in vitro zu der Erkenntnis geführt, daß das unbegrenzte Wachstum keineswegs, wie man früher annahm, eine spezifische Eigenschaft der Tumorzelle ist, sondern daß die Mehrzahl der im Organismus vorhandenen Zellen unter geeigneten Bedingungen zu unbegrenzter Vermehrung und zu unbegrenztem Wachstum gebracht werden kann. Allerdings ist es bisher noch nicht gelungen, normale Körperzellen in vitro so zu verändern, daß sie die Eigenschaft des unbegrenzten Wachstums auch nach Überimpfung in einen Organismus beibehalten, während es möglich ist, durch Tumorzellen, die in vitro weiter gezüchtet worden waren, richtige Impftumoren zu erzeugen (vgl. Erdmann). Das Eindringen des Tumors in den Organismus sowie sein Wachstum hat man chemisch als einen Antagonismus zwischen wachstumsfördernden Substanzen gegenüber wachstumshemmenden aufgefaßt. Chambers und Scott haben aus Tumoren acetonlösliche wachstumsfördernde und acetonunlösliche wachstumshemmende Extrakte gewonnen. Eine bestehende Immunität zu überwinden, gelang jedoch auch mit diesen wachstumsfördernden Substanzen nicht. Das Problem der Immunität gegenüber der Krebskrankheit ist bisher noch völlig ungeklärt. Durch die von Maud Slye an einer großen Zahl von Mäusen angestellten Versuche ist es wenigstens für Mäusecarcinome sichergestellt, daß es hierbei sowohl eine vererbbare Immunität wie eine vererbbare Disposition gibt. In der menschlichen Pathologie ist zwar bisher der einwandfreie Nachweis hierfür nicht erbracht worden, doch sprechen zahlreiche Beobachtungen über das gehäufte Auftreten von Carcinomen in bestimmten Familien dafür, daß es auch beim Menschen eine konstitutionelle Disposition zur Krebserkrankung gibt (vgl. auch Sachs und Takenumata, Wassink, Literatur siehe bei Bauer). Wachtels geht sogar so weit, daß er vor Heirat zwischen Angehörigen von Krebsfamilien warnt.

Es ist seit langem bekannt, daß im allgemeinen Carcinome erst jenseits des 35.—40. Lebensjahres auftreten. Nur die Carcinome der weiblichen Genitalorgane machen hiervon eine Ausnahme. Diese Beobachtung läßt einen Zusammenhang zwischen Tumorwachstum und Tätigkeit der innersekretorischen

Drüsen als sehr wahrscheinlich annehmen. Nun läßt sich das embryonale Wachstum, wie zuerst Gundernatsch an Kaulquappen gezeigt hat, in recht erheblichem Maße durch Inkrete beeinflussen. Verfütterung von Schilddrüse hemmt das Wachstum und beschleunigt die Metamorphose der Kaulquappen, während Thymusextrakt entgegengesetzt wirkt. Diese Beobachtung ist seitdem häufig bestätigt worden (vgl. auch Kahn und Potthoff).

Bei Versuchen, durch Ausschaltung einzelner inkretorischer Organe das Tumorwachstum zu beeinflussen, fand Joannović, daß sowohl Nebennierenexstirpation wie die Exstirpation der Milz und der Keimdrüsen die Empfänglichkeit für Carcinom erhöht. Auf die Bedeutung der Milz für das Tumorwachstum bei Tieren war schon früher von einigen Autoren hingewiesen worden. Nach Teilhaber fördert Altersatrophie der Milz, des Knochenmarks und der Keimdrüsen das Carcinomwachstum. Karlefors fand bei Krebskranken Hypophysenveränderungen. Berblinger und Muth bestätigten dessen Angaben. Engel verstichte das Tumorwachstum durch Abbauprodukte endokriner Drüsen bei Mäusen zu beeinflussen. Optone aus Hypophysen wirkten wachstumsfördernd, solche aus Schilddrüse und Thymus wachstumshemmend. Brancati erhielt gleichfalls mit aus Thymus hergestellter Nucleinsäure eine Hemmung des Wachstums transplantierter Mäusecarcinome.

In ein neues Stadium schien die Geschwulstforschung einzutreten, als es gelungen war, experimentell beim Tier maligne Tumoren zu erzeugen. Es gelang dies durch Einwirkung von Mikroorganismen — Spiropteren — (Fibiger), durch Strahlenbehandlung sowie schließlich durch Steinkohlenteer und bestimmte aus diesem gewonnene Destillationsprodukte (siehe die Übersicht von Joannović). Durch die Einwirkung des Teers entstehen zunächst benigne Tumoren (Granulome), die sich in vielen Fällen später in maligne umwandeln. Es ist hierdurch der Nachweis erbracht, daß kein prinzipieller Unterschied zwischen benignen und malignen Tumoren besteht, da beide durch dasselbe Agens beim selben Individuum erzeugt werden können. Auch aus der menschlichen Pathologie ist ja schon lange die „maligne Entartung" zunächst benigner Geschwülste bekannt. Bei Mäusen, die hauptsächlich zu den Versuchen einer experimentellen Krebserzeugung durch Teer verwandt wurden, ließen sich in der Mehrzahl der Fälle, bei denen die Tiere lange genug lebten, maligne Geschwülste erzeugen. Allerdings waren auch hierbei gewisse Unterschiede vor allem der einzelnen Rassen zu erkennen. Ferner scheinen bestimmte Tiere, wie z. B. Meerschweinchen, auf Teerpinselung nicht mit Tumorbildung zu reagieren. Beim Menschen sind maligne Geschwülste, die durch chemische Einwirkungen entstanden sind, ebenfalls bekannt (Schornsteinfegerkrebs, Anilinkrebs, Arsenkrebs u. a.). Auch die durch Einwirkung von Röntgenstrahlen entstandenen Carcinome sind, vor allem in der Anfangsära der Röntgenbehandlung, beim Menschen häufig beobachtet worden.

Es geht daraus hervor, daß die normale Haut des erwachsenen Menschen durch chemische oder physikalische Beeinflussung so verändert werden kann, daß ihre Zellen die Eigenschaften des malignen Wachstums annehmen.

Im folgenden sollen nun die bisher bekannten Tatsachen über die Chemie des Krebses und die Veränderungen im krebskranken Organismus geschildert werden. Es sind dies zwar nur Bruchstücke, die noch nicht erlauben, im Sinne des oben zitierten Faustwortes „das geistige Band" darumzuschlingen und

tiefer in das Wesen des pathologischen Wachstums einzudringen. Immerhin aber ist es doch jetzt schon möglich, einige Einblicke in die chemische Pathologie der Krebskrankheit zu gewinnen. Im zweiten Teil der Arbeit soll dann der Versuch gemacht werden, die bisher mit den verschiedenen serodiagnostischen Methoden bei Krebskranken erhaltenen Ergebnisse auf die mit chemischen Methoden gewonnenen Feststellungen zurückzuführen und so eine Basis für deren Beurteilung und praktische Verwertung zur Differentialdiagnose zu schaffen.

I. Anorganische Bestandteile.

Betrachten wir zuerst den Wasserstoffwechsel des krebskranken Organismus. In malignen Tumoren ist meist mehr Wasser vorhanden als im Gewebe des Wirtsorganismus. Einen ähnlichen Wasserreichtum findet man auch sonst in rasch wachsenden oder embryonalen Geweben. Vermehrung des Wassergehaltes scheint eine unerläßliche Vorbedingung für bestimmte fermentative Vorgänge zu sein (Robin). Auch im Blute Krebskranker ist meist der Wassergehalt erhöht (Robin); solche Hydrämien finden sich jedoch auch bei zahlreichen anderen Prozessen: bei Herz- und Niereninsuffizienz, bei chronisch-infektiösen Prozessen, ferner bei Kachexien verschiedensten Ursprungs. In selteneren Fällen zeigt sich bei Krebskranken eine Wasserverarmung des Blutes, vor allem bei profusen Diarrhöen oder starker Behinderung der Flüssigkeitszufuhr. Gundermann und Düttmann stellten bei Magencarcinomkranken im Gegensatz zu Ulcuskranken eine verringerte Wasserausscheidung fest, nach Schlesinger und Marr ist jedoch dieser Befund in keiner Weise für Magencarcinom charakteristisch.

Die Erfassung der Aschebestandteile in malignen Tumoren und im krebskranken Organismus läßt sich chemisch-analytisch verhältnismäßig einfach durchführen; da jedoch weniger die Gesamtmenge der vorhandenen Moleküle als vielmehr die Zahl der freien Ionen biologisch von Wichtigkeit ist, ergeben sich schon hier erhebliche Schwierigkeiten. Bisher sind wir bei der Bestimmung der freien Ionen fast ausschließlich auf indirekte Methoden angewiesen. Diese sind zum Teil ungenau, und die Ergebnisse sind meist nur vergleichsweise verwertbar. In malignen Tumoren ist im Vergleich zu normalem Körpergewebe Kalium und Phosphor vermehrt (Ladreyt, Waterman). Das Calcium ist dagegen in rasch wachsenden Tumoren nur in geringer, in nekrotischen Tumoren, wie überhaupt bei allen Nekrosen, in reichlicher Menge vorhanden (Beebe, Waterman, Wolf). Bei rasch wachsenden Geschwülsten ist besonders deutlich die Vermehrung der Quotienten K : Ca und N : Ca. In Analogie zu den Geschwülsten ist auch in rasch wachsenden Pflanzenteilen eine erhebliche Vermehrung des Kaliums nachzuweisen. Nach Robin ist Magnesium und Kieselsäure in Krebsgeschwülsten vermehrt. Jod wurde häufig in malignen Tumoren, vor allem in Metastasen von Schilddrüsentumoren nachgewiesen (Ewald, v. Gierke). An sonstigen anorganischen Bestandteilen fand sich in malignen Tumoren Mangan in Mengen von 0,000004—0,00012% der frischen Substanz (Medigreceanu), Kupfer in 0,00799% der Trockensubstanz (White). Der Zinkgehalt maligner Tumoren ist nach Cristol gegenüber normalem Gewebe stark erhöht. Er fand durchschnittlich bei Epitheliomen 0,08%, bei

einem Nierenepitheliom sogar 0,149 % der Trockensubstanz an Zink. Nach Lazarus-Barlow soll sich auch manchmal Radium in malignen Geschwülsten nachweisen lassen.

Im Blute Krebskranker wurde teils eine Vermehrung, teils eine Verminderung der Alkalität gefunden, doch sind die älteren Untersuchungen meist mit Methoden ausgeführt, die nach unseren jetzigen Erfahrungen unzureichend sind. Neuerdings weist jedoch Waterman wieder auf die erhöhte Alkalität des Serums Krebskranker hin.

Nach Goldzieher und Rosenthal ist das Kalium im Serum Krebskranker vermehrt, das Calcium dagegen vermindert. Im Gegensatz dazu konnten aber Waterman, Blum und Klotz, Krehbiel, Renaud keine konstante Veränderung im Calcium-, Kalium- und Natriumgehalt des Krebsserums finden. Blum und Klotz konnten auch nicht die von Dieffenbach angegebene Vermehrung des Magnesiums im Blute Krebskranker bestätigen. Es scheint, als ob die gefundenen Veränderungen im Gehalt des Serums an Alkalien und Erdalkalien weniger durch den Prozeß des malignen Wachstums selbst, als die bei Krebskranken eintretende Kachexie bedingt wären, da sie sich nach Goto Kiko auch im Hunger finden.

Der Chlorgehalt des Serums ist bei fortgeschrittenen Carcinomen meist vermehrt; die Ausscheidung von Kochsalz durch den Urin ist nach Laudenheimer, Gundermann und Düttmann, Robin, Schlesinger bei Krebskachexie wie bei anderer Kachexie meist vermindert, läßt sich jedoch differentialdiagnostisch nicht verwerten (Marr). Die Salzsäureausscheidung des Magens ist häufig bei Krebskranken — nicht nur bei Pyloruscarcinomen — stark verringert. Es dürfte hierbei ein Zusammenhang mit der Erhöhung der Blutalkalität bestehen. Der Chlorgehalt des Magensaftes liegt bei Magencarcinomen an der unteren Grenze der Norm. So fand Woenckhaus nach Ehrmannschem Alkoholprobefrühstück bei Gesunden Chlorwerte zwischen 0,076 und 0,146 %, bei Magencarcinomen zwischen 0,028 und 0,138 %. Neuerdings hat Andersen, zunächst allerdings ohne ausreichende experimentelle Grundlagen, eine besondere Bedeutung der Cl-Ionen für das maligne Wachstum angenommen.

Schließlich sei hier noch der Befund von Kahle erwähnt, der bei Carcinomen und bei Tuberkulose eine verminderte Kieselsäureausscheidung fand. Im Pankreas ist nach ihm bei Carcinom mehr, bei Tuberkulose weniger als normalerweise an Kieselsäure enthalten (vgl. auch Netolitzky).

Der Einfluß von Salzen auf das Tumorwachstum wurde im Tierexperiment teils durch vorherige Einwirkung derselben auf die Impfstücke, teils nach Impfung der Tumoren durch parenterale Zufuhr der betreffenden Salze untersucht. Es wurde auf diese Weise festgestellt, daß Kaliumsalze das Tumorwachstum fördern, Calciumsalze es hemmen (Cramer, Clowes und Frisbie, Goldzieher, Magrou, Sugiura, Roussy und Wolf, Troisier und Wolf, Wolf). Nach Rohdenburg und Krehbiel scheinen Tumorzellen im Gegensatz zu Normalzellen besonders leicht parenteral zugeführte Salze zu speichern. Besonders Jod wird von den Tumorzellen leicht aufgenommen (Jeß, Stepp, Takemura, v. d. Velden). Auch körperfremde Substanzen werden von Tumoren gespeichert, z. B. Kupfersulfat. Die zahlreichen auf dieser Eigenschaft

der Tumorzellen beruhenden therapeutischen Versuche sollen hier nicht geschildert werden.

II. Kohlenhydrate.

Die Kohlenhydrate gehören zu den Hauptenergiequellen des menschlichen Organismus. Sie zeichnen sich gegenüber den Fetten und den Eiweißstoffen dadurch aus, daß sie leichter als diese verbrannt werden können. Es ist deshalb von vornherein zu erwarten, daß schnell wachsende Gebilde, wie maligne Tumoren, ihren Energiebedarf zum großen Teil aus Kohlenhydraten decken, wenn diese ihnen in genügender Menge zur Verfügung stehen.

Chemische Untersuchungen über den Glykogengehalt maligner Tumoren liegen nur wenige vor. Nach Rollo ist in malignen Tumoren — im Gegensatz zu benignen — meist Glykogen nachweisbar, und zwar um so mehr, je größer die Wachstumstendenz derselben ist. Nur in Mammacarcinomen konnte Sokoloff kein Glykogen nachweisen. Mit färberischen Methoden ist der Glykogengehalt maligner Tumoren an großem Material untersucht worden. Bei über 1500 Neoplasmen fand Lubarsch stets in Teratomen, Rabdomyomen, hypernephroiden Tumoren und Chorioepitheliomen Glykogen. Im ganzen war es bei 57% der Sarkome, bei 44% der Carcinome nachweisbar. Bei den Plattenepithelcarcinomen war es in 70% der Fälle vorhanden, während es bei den scirrhösen und adenomatösen weit seltener, in rasch wachsenden Medullarkrebsen nur ausnahmsweise, in Gallert- und Kolloidkrebsen nie nachweisbar war (vgl. auch v. Gierke). In Hodenkrebsen wurde stets reichlich Glykogen gefunden (Debernardi, Langhans, Lubarsch). Auch in selteneren Formen von malignen Tumoren wurde häufig Glykogen festgestellt (Best, Fischer, Läwen, Sabolotnow). Mammacarcinome waren im allgemeinen glykogenfrei, allerdings fand es Lubarsch doch unter 56 Fällen 9 mal, ebenso konnten auch Behr und v. Gierke in Mammakrebsen manchmal Glykogen nachweisen. Benigne Tumoren sind meistens glykogenfrei; v. Gierke fand bei zwei gutartigen Chordomen, Kocher manchmal in abgegrenzten Partien von Strumen Glykogen. Der Ansicht von Brault und Rollo, daß ein unmittelbares Verhältnis zwischen Glykogengehalt der Tumoren und ihrer Wachstums- bzw. Proliferationsenergie bestehe, ist von Best, v. Gierke und Lubarsch widersprochen worden. Zur endgültigen Klärung dieser Frage müssen die histochemischen Untersuchungen erst durch weitere chemisch-analytische ergänzt werden.

Im Blute Krebskranker wurde häufig eine Vermehrung der reduzierenden Substanzen festgestellt (Bierry, Freund, Friedenwald, Langston, Leyton, Rohdenburg, Krehbiel und Bernhard, Russel, Simon, Trinkler). Einige dieser Autoren fanden ein längeres Andauern der nach Einnahme von 100 g Traubenzucker entstehenden Hyperglykämie bei Krebskranken als bei Normalen. Im Gegensatz dazu kamen Biermer, Deniord, Matrai, Le Noire zu dem Ergebnis, daß sich keine charakteristische Veränderung des Blutzuckerspiegels bei Krebskranken nachweisen lasse. Auch Bernhard faßt die bei malignen Tumoren beobachtete Hyperglykämie als Kachexiesymptom auf, da er eine ähnliche Erhöhung des Blutzuckers auch bei zahlreichen anderen zu Kachexie führenden Prozessen, z. B. bei Knochentuberkulose, nachweisen konnte. Es erscheint ihm deshalb auch unwahrscheinlich, daß ein Zusammenhang zwischen der Vermehrung des Zuckers im Blute von Krebskranken und einem erhöhten Verbrauch von Zucker durch das Tumorgewebe bestehe.

Beebe und Shaffer fanden in Mammacarcinomen mehr Pentose als im normalen Mammagewebe; in Lebercarcinomen dagegen war nicht mehr Pentose vorhanden als in normalem Lebergewebe. Nach Neuberg besteht eine gewisse Ähnlichkeit im Pentosegehalt des Primärtumors und seiner Metastasen; infolgedessen enthalten manchmal Tumormetastasen mehr Pentose als das Wirtsgewebe.

Nach den Untersuchungen von Freund und Kaminer binden Carcinomzellen im Gegensatz zu Sarkomzellen besonders leicht Zucker. Die nach Zusatz von Carcinomextrakten zu Carcinomserum auftretende Trübung führen diese Autoren auf eine im Carcinomserum vorhandene stickstofffreie Kohlenhydratverbindung zurück.

Milchsäure, das Abbauprodukt der Monosaccharide, wurde vor allem im Urin von Kranken mit Lebercarcinomen vermehrt gefunden (Blumenthal). Milchsäurevermehrung läßt sich jedoch überhaupt bei allen schweren Leberschädigungen nachweisen (vgl. auch v. Noorden). In zellreichen Neubildungen stellte Fulci einen hohen Milchsäuregehalt fest. Gläßner konnte neuerdings bei Mäusen mit Impfcarcinomen sowie bei carcinomatösen Menschen nach intravenöser Injektion solcher Mengen von Traubenzucker, die bei Normalen noch keine Milchsäureausscheidung hervorrufen, eine deutliche Milchsäurereaktion im Urin erhalten. Bierich hat aus kolloid-chemischen Überlegungen der Milchsäure einen besonderen Einfluß für das infiltrative Wachstum der malignen Tumoren zugesprochen. Er nimmt an, daß die Milchsäure eine Quellung der mit Elastinfarbstoffen färbbaren Fasern des Unterhautzellgewebes hervorrufe und so ein Eindringen der Tumorzellen ermögliche.

III. Lipoide und Fette.

Nach der allgemein herrschenden Ansicht bestehen die Zellmembranen hauptsächlich aus Lipoiden. Da man nun in der elektiven Permeabilität der Zellwände für bestimmte zur Ernährung und zum Wachstum notwendigen Stoffe eine wesentliche Bedingung für den Lebensvorgang erblickt, lag es nahe anzunehmen, daß irgendwelche Veränderungen der Zellwandlipoide für das maligne Wachstum bzw. die gesteigerte Zellteilung verantwortlich zu machen seien. Mit chemisch-analytischen Methoden gelang es jedoch nicht, besondere Lipoide in Tumorzellen nachzuweisen. Dazu kommt noch, daß ein Teil der älteren Untersuchungen wegen mangelhafter Methodik nicht verwertbar ist. In malignen Tumoren selbst sind — wie in allen zellreichen Organen — größere Mengen von Cholesterin vorhanden (Loeper, Debray und Tonnet, Wells). In der Trockensubstanz eines Carcinoms konnte Wolter 1,4% Cholesterin nachweisen, Arnold fand sogar noch höhere Werte.

Im Serum Krebskranker ist der Cholesteringehalt weitgehenden Schwankungen unterworfen. Bei Lebercarcinomen sind die Werte normal, manchmal erhöht (Feigl, Bloor), bei den anderen Carcinomen meist vermindert. Während jedoch Klein und Dinkin mit der Autenrieth-Funkschen Methode nur eine geringe Verminderung des Serumcholesterins fanden, haben Loeper und seine Mitarbeiter die Verminderung des Cholesterins, vor allem des Quotienten Cholesterin : Lecithin, besonders hervorgehoben. Differentialdiagnostisch läßt sich jedoch diese Cholesterinverminderung deshalb nicht

verwerten, weil bei den meisten chronisch-infektiösen Prozessen eine mindestens ebenso hohe Cholesterinverminderung beobachtet wird (Rosenthal und Holzer). Ein besonderes Speicherungsvermögen für Cholesterin besitzen nach Bennet Carcinomzellen nicht.

Im Depotfett ist bei Carcinomatösen nach Wacker das Cholesterin stark vermehrt. Diese Cholesterinanhäufung läßt sich schon äußerlich an der intensiven Gelbfärbung des Fettes erkennen. Ebenso findet man sie bei chronischen Infektionskrankheiten, bei Diabetes mellitus und im Senium. Bei diesen Prozessen ist auch das Cholesterin in den Nebennieren häufig stark vermindert.

Im Fett von Carcinomkranken, besonders in der Umgebung der Carcinome, fanden Beatson und Currie eine Vermehrung der ungesättigten Valenzen (Jodzahl). Wacker sowie auch eigene Untersuchungen konnten diesen Befund nur teilweise bestätigen. Rosenfeld stellte in Carcinomen eine erhebliche Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren fest, nach Blumenthal ist dieser Befund jedoch auf bakterielle Zersetzung zurückzuführen. Tramontano suchte Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung des Fettes der Tumorzellen mit färberischen Methoden nachzuweisen.

Im Blute Krebskranker sind nach Deniord und Medak die Fettsäuren vermehrt; allerdings ist nach den Ergebnissen von Bloor und Feigl ihre Menge großen Schwankungen unterworfen. Auf die von Freund und Kaminer in Normal- und Krebsseren gefundenen Fettsäuren wird bei Besprechung der cytolytischen Methoden einzugehen sein.

Im Magensaft von Kranken mit Magencarcinomen fanden Grafe und Römer hämolytisch wirkende Stoffe, die sie hauptsächlich als Ölsäure bzw. deren Ester identifizieren konnten. Sister und Jona bestätigten diesen Befund, da aber nach Frey und Lefmann, Fabian und Livierato, Leitner auch im Magensaft zahlreicher Kranker mit Magengeschwüren sich hämolytisch wirkende, ätherlösliche Stoffe nachweisen lassen, ist der Nachweis von Ölsäure im Magensaft differentialdiagnostisch nicht verwertbar.

Bei Versuchen, das Wachstum von Impftumoren durch Zufuhr von Lipoiden zu beeinflussen, ergab sich, daß Cholesterin das Wachstum fördert (Roffo, Borst), während Lecithin es hemmt. Besonders stark wurde das Wachstum durch Zufuhr von Tethelin gesteigert (Robertson, Brailsford und Burnett). Vorbehandlung mit ungesättigten Fettsäuren bzw. deren Salze, z. B. Natriumoleat, hemmt das Wachstum von Impftumoren, während gesättigte Fettsäuren (Natriumpalmitat und Natriumstearat) keinen Einfluß ausüben (Nakahara). Diese Beobachtung erscheint wegen der Parallele zum Wachstum von Kaulquappen (Kahn und Potthoff) interessant.

In diesem Zusammenhang seien auch noch kurz die Arbeiten über die sogenannten „Krebsgifte“ erwähnt. Während die früheren Untersuchungen im allgemeinen zu wenig befriedigenden Ergebnissen führten, sind vielleicht die neueren mit verbesserter Methodik ausgeführten aussichtsreicher (Seyderhelm und Lampé, Mertens). Wieweit allerdings die von diesen Autoren aus Tumoren extrahierten alkohollöslichen, koktolabilen, toxischen Stoffe für maligne Tumoren charakteristisch sind, werden erst weitere Forschungen zeigen müssen.

Nach Vorbehandlung der Impfstücke mit lipoidlösenden Stoffen ergab sich: 10%iger Alkohol beeinflußt bei einer Einwirkung bis zu 45 Minuten die Tumoren nicht (Tsumuri); Äther fördert nach kurzer, hemmt nach längerer Einwirkung die Anwachsfähigkeit und die Wachstumsschnelligkeit der Tumoren (Sokoloff). Injektion von 10%igem Alkohol in geimpfte Mäuse verlangsamt das Tumorwachstum (Tsumuri).

IV. Eiweißkörper und deren Abbauprodukte.

Bevor wir zur Betrachtung des Eiweißstoffwechsels bei malignen Tumoren übergehen können, müssen wir zunächst kurz die Einteilung der einzelnen Eiweißkörper in Gruppen erörtern. Soweit Eiweißkörper bestimmte charakteristische Gruppen enthalten, wie z. B. das Hämoglobin Eisen oder die Nucleoproteide Nucleinsäuren, macht ihre Abtrennung von den übrigen Eiweißkörpern keine besonderen Schwierigkeiten. Bei der Hauptmasse der Eiweißkörper versagen jedoch die chemischen Methoden. Man ist deshalb dazu übergegangen, die Abtrennung einzelner Gruppen nach dem chemisch-physikalischen Verhalten der einzelnen Eiweißgruppen vorzunehmen. Am besten begründet erscheint noch die Abtrennung von Globulin und Albumin. Als Globulin wird der Teil der Eiweißkörper bezeichnet, der durch Halbsättigung mit Ammonsulfat fällbar und der wasserunlöslich ist. Chemisch unterscheiden sich die beiden Gruppen dadurch, daß Albumin mehr Diaminosäuren und mehr Schwefel enthält, während im Globulin mehr Glykokoll nachweisbar ist. Für die biologische Bewertung dieser Differenzierung ist die Frage von ausschlaggebender Bedeutung, ob in vivo und vor allem auch in vitro sich Albumin in Globulin überführen läßt. Nun haben zwar Breinl, Gutzeit, Moll, Ruppel, Ornstein und Lasch, Starke nachgewiesen, daß sich aus Albumin künstliches Globulin herstellen läßt, das in vieler Beziehung, d. h. sowohl in seiner chemischen Zusammensetzung als auch in seinem chemisch-physikalischen Verhalten weitgehende Ähnlichkeit mit dem natürlichen Globulin besitzt. Allerdings scheint es, als ob doch noch Unterschiede zwischen dem natürlichen und dem künstlichen Globulin bestehen. So konnte Fanconi mittels der von Doerr und Berger angegebenen Methode im Anaphylaxieversuch nachweisen, daß das künstliche Globulin immunologisch seiner Muttersubstanz, dem Albumin, näher steht als dem natürlichen Globulin. Die umgekehrte Annahme von Herzfeld und Klinger, daß nämlich Albumin aus Globulin entstehe, erscheint nach allen bekannten Tatsachen recht unwahrscheinlich.

Das Albumin in einzelne Fraktionen aufzuteilen, hat man bisher lediglich unter dem Standpunkt der Krystallisierbarkeit versucht. Nach allerdings noch nicht völlig abgeschlossenen Versuchen (Kahn) scheint jedoch der hydrophilsten Fraktion des Albumins („Albumin A"), die noch in 37,2%iger Ammonsulfatlösung löslich ist, eine besondere Bedeutung für Wachstum und Ernährung zuzukommen.

Die Globuline hat man in Pseudoglobuline, Euglobuline und Fibrinoglobuline eingeteilt. Vom Pseudoglobulin nahm man früher an, daß es, wie die Albumine, in reinem Wasser löslich sei, jedoch haben die neueren Untersuchungen von Ruppel ergeben, daß zu seiner Lösung geringe Mengen von Elektrolyten erforderlich sind. Das Euglobulin ist dadurch charakterisiert, daß es durch Kohlensäure aus seinen Lösungen gefällt wird, das Fibrinoglobulin endlich ist der am schwersten lösliche und am leichtesten schon durch geringe Salzkonzentrationen fällbare Eiweißkörper des Serums. In bezug auf Fällbarkeit bzw. Löslichkeit besteht eine fast kontinuierliche Reihe von dem hydrophilsten feindispersen Albumin bis zu dem hydrophobsten grob dispersen Fibrinoglobulin. Wieweit im einzelnen die Abtrennung von Gruppen berechtigt ist, werden erst weitere Untersuchungen zeigen müssen. Auch über die biologische Wertigkeit der einzelnen Fraktionen der Eiweißkörper wissen wir einstweilen noch recht wenig.

In malignen, nicht zerfallenen Tumoren ist das Albumin im Verhältnis zum Globulin erheblich vermehrt (Beebe, Blumenthal, Wolff). Der Gesamtstickstoffgehalt maligner Tumoren ist nach Chisolm geringer als der anderer Organe, mit Ausnahme der Nieren. Von diesem Gesamtstickstoff kommen

nach Petry nur 41,5—68,9 % auf das Eiweiß; in einem Lebersarkom betrug der Eiweißanteil sogar nur 13 %. Bei der Hydrolyse der Eiweißkörper in den malignen Tumoren wurden gefunden: 5—10 % Alanin, Glutaminsäure, Phenylalanin und Asparaginsäure, 5—6 % Leucin. Mindestens 28 % des gesamten Eiweißstickstoffs befindet sich in den Diaminosäuren (Bergell und Dörtinghaus). Der Tryptophangehalt maligner Tumoren beträgt 1,6—1,7 %; normale Haut enthält 0,5, normale Leber 1 % Tryptophan (Fasal). In Mammacarcinomen fand dieser Autor kein Tryptophan. Da nach Wolff $^2/_3$ des Tumoreiweißes aus Albumin besteht, findet darin die abweichende Zusammensetzung des Tumoreiweißes vom Organeiweiß eine ausreichende Erklärung (vgl. auch Abderhalden und Medigreceanu, Drummond, Neuberg).

Aus dem Urin eines Lebercarcinomkranken ohne Knochenmetastasen isolierten Schumm und Kimmerle einen krystallisierenden, in heißem Wasser löslichen Eiweißkörper, der weitgehende Ähnlichkeiten mit dem Bence-Jonesschen Körper aufwies. Bei Kranken mit Myelomen findet sich der Bence-Jonessche Eiweißkörper häufig im Urin. Im Ascites von Carcinomatösen wies Wolff ein Albumin nach, das in 0,5 %iger Kochsalzlösung erst bei 97—98° koagulierte und 35 % Glutaminsäure enthielt.

Im Blut bzw. Serum von Krebskranken findet man keine konstante Veränderungen des Gesamteiweißes. Häufig ist das Gesamteiweiß normal, manchmal auch vermehrt (Moraczewski), bei starker Krebskachexie, wie auch bei anderen Kachexien, ist es dagegen meist stark vermindert (Wendelstadt); als niedrigster Wert wurde bei einem Carcinomkranken von Reiß 3,9 % Gesamteiweiß im Serum gefunden. Die manchmal beobachtete Eiweißvermehrung ist lediglich auf eine Vermehrung des Globulins zurückzuführen (Kennaway, Loebner, Loeper und seine Mitarbeiter). Globulinvermehrung findet sich allerdings auch bei zahlreichen anderen Prozessen mit erhöhtem Stoffwechsel, z. B. bei den meisten fiebernden Infektionskrankheiten. Ebenso zeigt der Quotient Albumin : Globulin bei Krebskranken keine charakteristischen Werte (Gussio). Mit großer Regelmäßigkeit läßt sich dagegen im Serum Krebskranker eine erhebliche Verminderung des Albumins feststellen. Sie beträgt meist über $^1/_4$ des normalen Albumingehaltes. Eine ähnliche Verminderung des Serumalbumins findet man sonst bei chronischen Infektionskrankheiten, bei Lebererkrankungen, im Hunger und in der Gravidität.

Im Organismus Krebskranker, z. B. in der Leber, konnte Wolff eine relative Vermehrung des Albumins nachweisen. Auch im Ascites Krebskranker ist meist verhältnismäßig viel Albumin vorhanden (Joachim, Wolff). So kommt es, daß meistens das spezifische Gewicht des Ascites bei Lebercirrhose erheblich niedriger ist als bei Abdominaltumoren. Ein spezifisches Gewicht von über 1010 spricht daher mehr für einen carcinomatösen (oder entzündlichen) Prozeß als für einen degenerativen. Niedriges spezifisches Gewicht findet man bei Krebskranken meist nur dann, wenn durch den Tumor bzw. seine Metastasen eine mechanische Störung des Leberblutkreislaufes hervorgerufen wird.

Noch deutlicher als die Verminderung des Gesamtalbumins tritt die Abweichung an der hydrophilsten Albuminfraktion im krebskranken Organismus

hervor. Während im malignen Tumor selbst die noch in 37,2%igem Ammonsulfat lösliche Albuminfraktion („Albumin A") in verhältnismäßig reichlicher Menge vorhanden ist, läßt sich im Blut von Krebskranken eine starke Verminderung des Albumins A regelmäßig nachweisen (Kahn, s. a. Albumin A-Reaktion unter den serologischen Methoden).

Zusammen mit den Albuminen des Blutes wird der größte Teil der Farbstoffe des Blutes durch Ammonsulfat gefällt. Das Hämoglobin zeigt keine charakteristischen Veränderungen bei Krebskranken. Nur fällt manchmal der verhältnismäßig hohe Hämoglobingehalt bei sehr blaß aussehenden Kranken auf. Der Färbeindex der Erythrocyten kann innerhalb weiter Grenzen schwanken.

Auf die Verminderung der Serumfarbstoffe bei Krebskranken haben zuerst Bezançon und Labbé hingewiesen. Loebner konnte die Beobachtungen der französischen Autoren nur teilweise bestätigen. Nach meinen Erfahrungen ist die Verminderung der Serumfarbstoffe besonders bei Krebskranken mit Kachexie deutlich; sie findet sich jedoch auch sonst bei Kachexie und bei chronischen Infektionskrankheiten. Das Serum erscheint, nüchtern entnommen, bei normalen Personen als eine klare goldgelbe Flüssigkeit. Bei den eben erwähnten pathologischen Prozessen ist es hellgelb gefärbt, häufig mit leicht grünlicher Fluorescenz. Die in diesen Seren häufig beobachtete Trübung ist hauptsächlich auf eine Vermehrung bzw. erhöhte Labilität der Serumglobuline zurückzuführen. Nach Ausfällung der Globuline durch Halbsättigung mit Ammonsulfat erhält man beim Normalserum ein klares, goldgelbes Filtrat, während bei Krebsseren das Filtrat nur hellgelb gefärbt, oder manchmal fast wasserklar ist. Wenn auch, wie schon oben ausgeführt, diese Verminderung der Serumfarbstoffe nicht für die Krebskrankheit charakteristisch ist, so verdient sie doch mehr Beachtung, als man ihr bisher geschenkt hat, vor allem bei der Differentialdiagnose gegenüber der perniziösen Anämie, bei der das Serum eine dunkelgelbbraune Farbe zeigt. Chemisch ist über die Serumfarbstoffe wenig bekannt; ihre obere Fällungsgrenze liegt etwa bei einem Gehalt von 36 Gewichtsprozent Ammonsulfat und fällt mit der des Hämoglobins zusammen.

Im Mageninhalt von Magencarcinomkranken ist häufig der Eiweißgehalt vermehrt (Wolff und Junghans). Wenn auch die Vermehrung des Eiweißes im Magensaft nicht pathognomisch ist, so erscheint sie doch manchmal unter Berücksichtigung bestimmter Fehlerquellen wertvoll (Raibow und Smotrow, Leitner, Kabanoff, Rolph).

Nucleoproteide. Wie es bei einem so zellreichen Material nicht anders zu erwarten ist, enthalten maligne Tumoren erhebliche Mengen von Kerneiweißstoffen. In einem Mammacarcinom fand Petry 20% mehr Nucleoproteide als in normalem Mammagewebe. Wolter konnte in den Lebermetastasen eines Carcinoms eine Erhöhung des Proteidphosphors um 6,7% nachweisen. Oswald isolierte aus einem Lebercarcinomknoten ein in neutraler Lösung ungerinnbares Nucleoproteid, Bang aus Lymphdrüsenmetastasen eines Hodensarkoms ein Nucleohiston. Die Phosphorsäureausscheidung durch den Urin ist häufig bei Krebskranken vermehrt (Cario, Müller, Setti).

Der Phosphorgehalt der Erythrocyten ist nach Gröbly bei Krebskranken meist vermehrt. Dieser Befund wurde durch Vorschütz sowie Zerner bestätigt. Die Autoren nehmen an, daß diese Veränderung ein Ausdruck einer Störung des Nucleoproteidstoffwechsels im krebskranken Organismus sei, die infolge des starken Verbrauches von Nucleoproteiden durch den Tumor entstehe (vgl. auch Stoltzenberg und Stoltzenberg - Bergius). Andere Nachuntersucher (Klotz, Wohlfarth) konnten dagegen diese Angaben nur teilweise bestätigen. Nach Bernhard ist die Vermehrung des Phosphorgehaltes der Erythrocyten wohl in der Hauptsache als Kachexiesymptom aufzufassen. Im Serum Krebskranker wurde durch Takemura häufig eine geringe, jedoch unspezifische Erhöhung des Phosphorgehaltes nachgewiesen.

Bei vielen Krebskranken wie überhaupt bei allen Prozessen, die mit ausgedehntem Zellverfall einhergehen, wird Ausscheidung von koagulablem Eiweiß im Urin beobachtet (Müller, v. Noorden).

Gesamtstickstoffumsatz. Bei Krebskranken ist zwar im allgemeinen die Stickstoffbilanz negativ, besonders bei solchen Kranken mit Carcinomen des Magen- und Darmkanals, bei denen die Nahrungsaufnahme oder Nahrungsresorption gestört ist. Jedoch kann es auch manchmal zur Stickstoffretension und sogar zu Eiweißansatz kommen (Braunstein, Klemperer, Moraczewski, Müller). So konnte ich auch unter anderen einen Fall beobachten, bei dem $1^1/_2$ Jahre vorher durch Autopsia in vivo ein ausgedehntes inoperables Koloncarcinom mit Metastasen im Netz festgestellt worden war. Die Patientin wog bei einer Größe von 165 cm fast $2^1/_2$ Zentner.

Eiweißabbauprodukte. In malignen Tumoren fanden Cramer und Pringle bei Ratten eine erhebliche Vermehrung des nichtkoagulablen Stickstoffs gegenüber dem der Organe. Im Blut Krebskranker sind die Polypeptide häufig vermehrt (Ramond), meist allerdings nur bei zerfallenden Tumoren (Hahn). Auch die nichtkoagulablen Gesamtkolloide des Serums sind bei Krebskranken meistens vermehrt (Kahn und Potthoff). Die Bestimmung wurde nach folgender Methode ausgeführt:

40 ccm 0,013$^0/_0$ige Essigsäurelösung wurde zum Kochen erhitzt, dann tropfenweise 1 ccm Serum zugefügt. Das koagulierte Eiweiß wurde durch zweimalige Filtration durch gehärtetes Filter vom Filtrat getrennt. Die Schutzkolloide des Filtrats wurden so bestimmt, daß steigende Mengen desselben zu einer nach Szigmondy hergestellten Goldsollösung zugefügt wurden, und nach 3 Minuten langem Stehen und Durchmischen der nach Zusatz von 0,5 ccm einer 10$^0/_0$igen Kochsalzlösung eintretende Farbumschlag beobachtet wurde. Im folgenden sind einige Versuchsprotokolle angeführt:

R = Rot. R—B = Rot—blau. B = Blau.
R—(V) = Rot mit wenig violett. B—(V) = Blau mit wenig violett.
R—V = Rot—violett. B—V = Blau—violett.

Entspr. ccm Serum	0,027	0,021	0,016	0,01	0,005
Normal	R—V	B—V	B	B	B
Anämie	R—V	R—B	B	B	B
Myeloische Leukämie . . .	R	B—V	B	B	B
Magencarcinom	R	R	R	R—B	B
Diabetes mellitus.	R	R	R(V)	B(V)	B

Die Gesamtergebnisse mit dieser Methode sind in der folgenden Tabelle angeführt. Natürlich lassen sich nur die mit derselben Goldsollösung erhaltenen Ergebnisse vergleichen.

Tabelle 1.

Diagnose	Farb-Umschlag bei ccm Serum							Zusammen
	0,010	0,015	0,020	0,025	0,030	0,035	0,040	
1. Carcinom	3	4	5	1	1	—	2	16
2. Sarkom	1	—	1	—	—	—	—	2
3. Normale und leichte Erkrankungen	—	—	—	—	2	—	3	5
4. Blutkrankheiten	—	—	—	2	—	1	2	5
5. Diabetes mellitus	—	1	—	—	—	—	—	1
6. Lebercirrhose	1	—	—	—	—	—	—	1
7. Schwere Gefäßsklerose	—	1	—	—	1	—	—	2
8. Infektionskrankheiten	1	—	5	2	2	—	—	10
9. Myom	—	—	—	—	1	—	—	1
								43

Aus der Tabelle geht hervor, daß sich eine Vermehrung der nichtkoagulablen Gesamtkolloide bei den meisten Carcinomen feststellen ließ, darunter war auch ein kleines Ulcus carcinomatosum. Bei einigen Carcinomen war jedoch die Menge der nichtkoagulablen Gesamtkolloide normal, während andererseits bei einigen Fällen von Gefäßsklerose, bei schweren Infektionskrankheiten, bei Diabetes mellitus, bei Lebercirrhosen sowie bei einigen anderen pathologischen Prozessen eine ebenso hohe Goldzahl gefunden wurde. Wir kamen deshalb zur Überzeugung, daß die Methode für praktisch-diagnostische Zwecke ungeeignet ist.

Loeb untersuchte die Schutzwirkung des gesamten Serums gegenüber dem Kongorubin. Bei Krebskranken war in 80% das Schutzvermögen des Serums vermindert, eine ähnliche Verminderung der Gesamtkolloide fand sich gegen Ende der Gravidität, bei schweren Kreislaufstörungen, bei Tuberkulose und anderen Erkrankungen, häufig auch bei Luikern. Sera von Kranken mit Mammacarcinom verhielten sich häufig wie Normalsera. Bei dieser Versuchsanordnung wird die Schutzwirkung der Nichteiweißkörper fast völlig von der der Eiweißkörper verdrängt, infolgedessen geht hierbei die verminderte Schutzkolloidwirkung meist mit der Verminderung der Eiweißkörper parallel.

Die Albumosen sind nach Klewitz im Blute Krebskranker nicht vermehrt. Im Urin wurden manchmal bei Krebskranken Peptone nachgewiesen (Maisener, Pacanowski).

Auf die Vermehrung des kolloiden Nichteiweißstickstoffes im Harne Krebskranker hat zuerst Salkowski hingewiesen. Zwar wurde dieser Befund von zahlreichen Autoren bestätigt, doch wurden ähnliche Vermehrungen des kolloidalen Stickstoffes auch bei fieberhaften Erkrankungen sowie bei Leberkrankheiten beobachtet (Kojo, Bloeme, Swart und Terwen, Caforio, Ebbecke, Einhorn, Kahn und Rosenbloom, Groß und Reh, Ishioka, Mancini, Meidner, Rosowa, Semenow). Beim Versuch, die kolloidalen Stickstoffverbindungen des Harns zu differenzieren, fanden Salomon und Saxl sowie Reid vor allem eine Vermehrung der Polypeptide und der Oxyproteinsäuren im Harn Carcinomatöser. Damask wies bei Carcinomatösen 2,8–4,7% Oxyproteinsäure gegen 1,5–2,7% bei Normalen nach.

Im Serum Krebskranker versuchte Kotzareff die relative Menge der verschiedenen Eiweißabbauprodukte mittels Tyrosinase-Parakresol colorimetrisch zu bestimmen. Madinareitia bestimmte die kolloidalen Oxyproteinsäuren im Harn und Serum mit physikalisch-chemischer Methode.

Die Ausscheidung von Phenolverbindungen ist bei Krebskranken, wie überhaupt bei starkem Zellverfall, erheblich vermehrt (Brieger, Lewin). Auch die Indicanausscheidung ist bei diesen Prozessen erhöht (Henninge, Senator). Vor allem bei Magencarcinomen findet man sehr viel Indican im Urin (Blumenthal). Im Mageninhalt Magencarcinomkranker wurde häufig Tryptophan (Neubauer und Fischer), vereinzelt Indol nachgewiesen (Albu und Neuberg).

In menschlichen Carcinomen fand Saiki 0,024 °/₀ Harnsäure, 0,033 °/₀ Adenin und 0,003 °/₀ Hypoxanthin. Der Harnsäuregehalt des Blutes bzw. des Serums ist nach Killian und Kast vermehrt, nach Kocher wechselnd. Im Urin sind die Purinkörper, besonders die Harnsäure, bezogen auf die Gesamtstickstoffausscheidung, stark vermehrt, vor allem bei Tumoren der nucleinreichen Organe (Brandenburg, Blumenthal, Horbaczewski, Setti). Kreatinin findet sich nach Killian und Kast in 60 °/₀ der Carcinomseren in vermehrter Menge. Der Schwefelgehalt der Erythrocyten ist bei Krebskranken stark wechselnd (Vorschütz). Die Ausscheidung von Neutralschwefel im Harn ist bei allen mit Gewebszerfall einhergehenden Prozessen vermehrt, am meisten bei ulcerierten Carcinomen (Blumenthal, Cario, Weiß). Vor allem ist die mit geringer Konzentration von Wasserstoffsuperoxyd leicht oxydierbare Schwefelfraktion bei Krebskranken vermehrt, Murachi fand 3,8 °/₀ des Gesamtschwefels in dieser Fraktion. Als Endprodukt schwefelhaltiger Eiweißkörper im Harne Krebskranker wird Rhodan in vermehrter Menge ausgeschieden (Romani, Saxl).

Die älteren Untersuchungen über die Harnstoffausscheidung bei malignen Tumoren sind wegen mangelhafter Methodik nicht verwertbar. Nach Stauber findet man dabei sehr wechselnde Werte.

V. Pigmente.

Besonderes Interesse wurde der chemischen Analyse von melanotischen Tumoren zugewandt.

Die Melanine entstehen nach v. Fürth und Schneider aus farblosen cyklischen Chromogenen durch Einwirkung eines Fermentes, der Tyrosinase. Zuerst wurde dieses Ferment von Gessard in einem Melanosarkom nachgewiesen. Jäger und M. B. Schmidt nehmen an, daß das Adrenalin bei der Entstehung der Tumormelanine eine große Rolle spielt. Neuberg und Kikkokoji sowie Saccardi vermuten genetische Beziehungen zwischen dem Pyrrol und seinen Derivaten und dem Tumormelanin. Für ein Melanosarkom mit sehr zahlreichen Metastasen machte Eppinger eine Beteiligung des Tryptophans an der Farbstoffbildung wahrscheinlich. Von Fürth und Jerusalem nehmen an, daß Melanin aus Tyrosin entstehe; nach d'Agata wird es durch Fermenteinwirkung im Organismus aus Pyrrol gebildet (vgl. auch Brancati).

Blumenthal wies in der Kalischmelze eines Melanosarkoms der Leber Skatol nach, während solches im Stammtumor am Auge nicht vorhanden war. Mawas isolierte aus melanotischen Tumoren des Auges neben Blut- und Chorioideapigment ein „autochthones" Pigment. Er fand ferner in den Tumoren Katalase und Peroxydase. Nach Treuherz enthält das Melanin der Tumoren Schwefel und Phosphor, ferner Atomkomplexe aus der alipathischen, zyklischen

und heterozyklischen Reihe. Es ist nach seiner Ansicht identisch mit dem braunen Pigment des Herzens. Nach Hellmann ist in dem Melanin Eisen vorhanden. Bei älteren chemischen Analysen von Abel konnte keine Differenz zwischen dem Melanin der Tumoren und dem Chorioideapigment nachgewiesen werden. Im Urin fand Alsberg bei einem Kranken mit Melanosarkom der Leber Melanine.

Neuerdings hat Currie aus dem Fettgewebe in der Umgebung maligner Tumoren ein Pigment (Adipochrom) dargestellt. Als charakteristische Reaktion dieses Körpers wird angegeben, daß Zusatz gleicher Teile von Schwefelsäure und Alkohol mit etwas Menthol eine sofortige orangerote Färbung hervorruft. Sein Absorptionsspektrum soll sich wesentlich von dem der Substanzen der Carotingruppe, den Anthocyanen und den Melaninen unterscheiden. Chemisch wird dieses Pigment als eine ungesättigte aliphatische Kohlenstoff-Wasserstoffverbindung von der Formel $C_{36}H_{64}$ aufgefaßt. Das Adipochrom ist in der Umgebung maligner Tumoren vermehrt, doch lassen sich gegenüber dem Farbstoff des normalen Fettes keine qualitativen Unterschiede nachweisen.

VI. Fermente.

Ein so gesteigertes Wachstum, wie wir es bei malignen Tumoren beobachten, läßt sich nur unter der Annahme einer Erhöhung der fermentativen Vorgänge erklären. Trotz zahlreicher Bemühungen ist es jedoch bisher nicht gelungen, für den Prozeß des malignen Wachstums charakteristische Fermente nachzuweisen. Neuerdings hat man den kohlenhydratspaltenden Fermenten besonderes Interesse zugewandt. Früher hatte schon Braunstein auf die Vermehrung des zuckerspaltenden Fermentes im Tumorgewebe hingewiesen; jetzt stellten Warburg und Minami fest, daß Carcinomgewebe 70—80 mal mehr Zucker zu spalten vermag als Organgewebe [1]). Diese Befunde wurden durch Neuschloß und Wiechmann bestätigt. Auch Waterman konnte bei menschlichen Carcinomen eine Vermehrung des glykolytischen Vermögens nachweisen. Allerdings geht aus seinen Versuchen hervor, daß einige Zellarten, wie solche aus normaler Glandula submaxillaris und aus Pankreas ebensoviel oder noch mehr Zucker zu spalten vermögen wie Carcinomzellen. Mauriac, Bonnard und Servantie suchten die Zuckeraufnahme und den Zuckerverbrauch des Tumorgewebes durch titrimetrische Methoden zu ermitteln: es ließ sich zwar ein deutlicher Unterschied zwischen rascher und langsamer wachsenden Tumoren, aber nicht gegen die verschiedenen untersuchten Organzellen nachweisen. Auch Amylasen wurden in Geschwülsten nachgewiesen.

Der Amylasegehalt des Blutes, über den schon ältere Untersuchungen von Achard und Clare vorliegen, ist nach Tadenuma, Hotta und Homma bei Krebskranken vermindert. Diese Autoren konnten mit der Wohlgemuthschen Methode bei Hühnern mit Impfsarkom nachweisen, daß die Amylase auf der erkrankten Seite im Blute stärker vermindert ist als auf der gesunden.

---

[1]) Anm. bei der Korrektur: Inzwischen konnte Warburg (Biochem. Zeitschr. Bd. 152, S. 303, 1124) nachweisen, daß man eine Steigerung der Glykolyse allgemein bei wachsenden Geweben findet, daß dagegen der Quotient $\frac{\text{Aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$ bei malignen Tumoren 3—4 mal so groß ist wie bei benignen, beim Embryo wird sogar die Glykolyse durch die Atmung fast völlig zum Verschwinden gebracht.

Im Gegensatz dazu konnten dieselben Autoren auf ähnliche Weise eine Vermehrung des glykolytischen Fermentes im Blute von Krebskranken nachweisen. Auch Neuschloß kommt nach Untersuchungen mit der Lipschitzschen Nitroreduktionsmethode zur Überzeugung, daß der Energiebedarf der Tumorzellen hauptsächlich durch gärungsartige Vorgänge gedeckt wird. Gegen diese Versuche wurden allerdings von Watermann und Kalff methodische Einwendungen erhoben.

Ein polypeptidspaltendes Ferment wurde durch Neubauer und Fischer im Carcinompreßsaft nachgewiesen. Seidenpeptone werden nach Abderhalden durch den Preßsaft von Tumoren rascher gespalten als solchem von Organen. Während der Preßsaft normaler Gewebe aus dem Tripeptid Alanylglycyl-glycin durch Abspaltung von d-Alanin Glycyl-glycin bildet, entstand nach Einwirkung mancher Tumorpreßsäfte daraus durch Abspaltung von Glykokoll d-Alanyl-glycin (Abderhalden und Pincussohn). Die Autolyse carcinomatöser Organe findet sehr rasch statt (Petry, Blumenthal und Brahn, Brahn) in Analogie zum foetalen Gewebe (Rosenthal). Die Autolyse normaler Organe wird durch Zufügen von Carcinomgewebe gefördert (Blumenthal und Wolff, Neuberg und Ascher, Blumenthal, Jacoby und Neuberg). Im Gegensatz zu diesen Autoren fanden Heß und Saxl, Kepinow sowie Lieblein bei Carcinomzellen keine Erhöhung des proteolytischen Vermögens. Vor allem in Magencarcinomen konnten Loeper, Faroy und Tonnet erepsinartige Fermente nachweisen; nach Hamburger unterscheiden sich jedoch die Tumorereptasen nicht von Organereptasen. Erhöhte Spaltung von Peptonen durch Carcinompreßsäfte fanden auch Abderhalden, Koelker und Medigreceanu. Gegen Pepsin erweist sich Tumorgewebe ziemlich widerstandsfähig, während Trypsin es rasch spaltet. Die Ausscheidung von Pepsin durch den Urin ist bei Magencarcinomkranken häufig herabgesetzt (Fuld und Hirayama).

Das Blutserum sarkomatöser Ratten und Hunde spaltet manchmal erheblich rascher als das von gesunden Tieren Polypeptide (Abderhalden und Medigreceanu).

Die Anti- oder sog. Abwehrfermente gegen die eiweißspaltenden Fermente im krebskranken Organismus sollen unter den serologischen Methoden besprochen werden. Fettspaltende Fermente konnte Brahn in Tumoren nicht nachweisen, während Buxton sowie Buxton und Shaffer solche häufiger fanden. Bei ausgedehnten Untersuchungen über die Esterasen von menschlichen und tierischen Tumoren konnten Falk, George, Noyes, Sugiura und Benedict keine charakteristischen Unterschiede gegenüber Organesterasen feststellen.

Im Blut bzw. Serum sind die fettspaltenden Fermente bei Krebskachexie, wie bei jeder Kachexie, vermindert (Bauer, Caro, Citron und Reicher).

Die fermentativen Änderungen im krebskranken Organismus lassen sich häufig auch in krebsfreien Organen nachweisen. So wurde in metastasenfreien Lebern Carcinomkranker ein vermehrtes autolytisches Vermögen gefunden (Brahn, Yosimoto), während darin Katalase, Lipase und Lecithinase vermindert war (Brahn).

Im Tumor selbst wurde nur wenig Katalase gefunden; im Katalasegehalt des Blutes Krebskranker ließ sich keine charakteristische Veränderung nachweisen (Zerner; vgl. auch Rosenthal).

Die Reduktasen des Serums sollen nach Thomas und Binetti bei Krebskranken vermehrt sein (Nachweis durch Zusammenbringen des Serums mit Lipoid-Extrakten aus Tumoren und Glycerin-Methylenblaulösung). Rémond und Sendrail konnten jedoch keinen deutlichen Unterschied zwischen Normal- und Krebsseren nachweisen.

VII. Physikalisch-chemische Änderungen.

Ein Teil der bei Krebskranken beobachteten physikalisch-chemischen Veränderungen ist schon im vorhergehenden berücksichtigt worden. Die Methoden zur Untersuchung lebenden Gewebes oder so kompliziert zusammengesetzter Flüssigkeiten, wie z. B. des Blutplasmas, auf seine physikalisch-chemischen Eigenschaften sind noch so unvollkommen, daß alle damit erhaltenen Ergebnisse nur als vorläufige angesehen werden dürfen.

Während im Normalplasma die Wasserstoffionenkonzentration (P_H) durchschnittlich 7,31 beträgt, fand Chambers im Carcinomplasma eine P_H von 7,52; nach Dialyse war der Unterschied im Dialyserückstand nur noch gering (normal: $P_H = 7{,}29$, Carcinom 7,34). Er schließt daraus, daß die Differenz zwischen Normal- und Carcinomplasma hauptsächlich durch eine Vermehrung bestimmter nicht diffusibler Stoffe im Blutplasma bedingt sei. Waterman meint dagegen, daß die höhere Alkalescenz des Krebsserums durch Vermehrung der Calciumionen zu erklären sei. Kottmann suchte bestimmte Veränderungen der kolloidalen Verteilung (Diorzyme) für die Krebsdiagnostik zu verwerten. Marques dos Santos erhielt mit dieser Methode bei 36 von 40 Krebskranken positive Resultate und bei 14 von 108 Nichttumorkranken.

Die Oberflächenspannung von Extrakten aus malignen Tumoren ist nach Kagan gegenüber der von Organextrakten deutlich herabgesetzt.

Die Oberflächenspannung des Serums ist bei Krebskranken häufig vermindert (Bauer, Kopaczewski, Roffo und Minquenz). Auch im Urin ist die Oberflächenspannung bei Krebskranken häufig vermindert. Schemensky suchte die Bestimmung der oberflächenaktiven Substanzen, der sog. Stalagmone, zur Differentialdiagnose zu verwerten. Bei der Nachprüfung durch Breuer, Bechhold und Reiner ergab sich jedoch, daß die Stalagmone im Urin nicht nur bei Krebskranken, sondern auch bei zahlreichen anderen pathologischen Prozessen vermehrt sind. Waterman bestimmte verschiedene physikalische Konstanten in normalem und im Krebsgewebe. Er faßt seine Ergebnisse folgendermaßen zusammen: „Der bei normalem Gewebe gegenüber physiologischer Flüssigkeit (Ringers Lösung) bestehende Widerstand nähert sich bei Tumoren einem Minimum. Bei normalem Gewebe hat die Substitution von Ringerlösung durch isotonische Natrium- oder Kaliumchloridlösung keinen bedeutenden Einfluß auf das Verhältnis zwischen Widerstand und Polarisation (P : W-Konstante); isotonische Calciumchloridlösung erniedrigt die Konstante, bei malignen Tumoren aber und in der Entwicklung begriffenen Tumoren steigert Calciumchloriddurchströmung den Polarisationswert und bringt diesen bisweilen auf das normale Niveau.“ Weitere Untersuchungen werden die Frage klären müssen, ob diese physikalischen Veränderungen auf einer Permeabilitätsänderung der Zellmembranen für bestimmte Ionen, besonders für Calciumionen beruhen, und ob sie für das Tumorgewebe charakteristisch sind. Nach Roger Fischer zeigt Krebsserum bei der Elektrophorese ein vom Normalserum abweichendes

Verhalten; doch ist nach Kotzareff diese Veränderung für die Krebskrankheit nicht charakteristisch.

In diesem Zusammenhang seien auch noch die Untersuchungen von Cohnreich angeführt, nach denen die Resistenz der Erythrocyten gegen hypotonische Kochsalzlösung bei Krebskranken erhöht ist.

Durch Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs und des respiratorischen Quotienten suchte man Einblick in die Deckung des Energiebedarfs der Carcinomzellen zu gewinnen. Waterman und Dierk fanden bei Carcinomzellen einen höheren Sauerstoffverbrauch als bei den meisten Organzellen. Die anderen Untersucher (Ahlgren, Drew, Lipschitz, Russel und Gye, Russel und Woglom, Warburg und Minami) kamen jedoch mit verschiedenen Methoden zu dem Ergebnis, daß der Sauerstoffbedarf der Carcinomzellen sich nicht wesentlich von dem normaler Epithelzellen unterscheidet. Bei Carcinomratten fanden Händel und Tadenuma eine Verminderung des Grundumsatzes.

Die differentialdiagnostischen Methoden zur Erkennung maligner Tumoren aus dem Blut oder Serum.

Die ersten krebsdiagnostischen Versuche aus dem Blut oder Serum standen völlig im Zeichen der Immunitätswissenschaft. Man hat der Reihe nach versucht, die einzelnen bei Infektionskrankheiten zum Teil mit großem Erfolg angewendeten Methoden auch auf die Krebsdiagnostik zu übertragen. Im folgenden sollen die Versuche nach ihrem inneren Zusammenhang besprochen werden. Aus der Tabelle 7 am Schluß der Arbeit (S. 421) ist die zeitliche Aufeinanderfolge der wichtigsten Methoden ersichtlich.

VIII. Hämolyseversuche.

Ascoli sowie Bard fanden schon 1901 Autolysine im Blute Krebskranker. Ferner wurde durch Kullmann, Micheli und Donati, Castelli nachgewiesen, daß Tumorextrakte häufig isolytisches Vermögen zeigen, d. h. die Erythrocyten des Tumorträgers aufzulösen imstande sind. Zu diagnostischen Zwecken suchte Crile den Nachweis der Isolysine nutzbar zu machen. In 82% der untersuchten Carcinomseren fand er Isolysine. Er stellte aber bereits selbst fest, daß solche auch bei Tuberkulose vorkommen, daß sie andererseits aber häufig bei weit fortgeschrittenen Carcinomen fehlen. Richartz sowie Bürger konnten zwar gleichfalls in einem größeren Prozentsatz der Fälle Isolysine in Krebsseren nachweisen, doch waren diese in derselben Stärke auch bei Tuberkulose, bei akuten Injektionskrankheiten und bei schweren Anämien nachweisbar. Auch die sonstigen Nachprüfungen der von Crile angegebenen Methode bestätigten das Vorhandensein der Isolysine bei einem bestimmten Prozentsatz von Sarkomen und Carcinomen (Maragliano), doch wurden solche auch bei Tuberkulose und Lues (Smithies), bei Magengeschwüren, in der Schwangerschaft und sogar bei anscheinend völlig gesunden Menschen gefunden (Buttler und Mefford). Eine Anzahl der Nachuntersucher kommen

schließlich zu dem Ergebnis, daß dem Nachweis der Isolysine im Serum keinerlei differentialdiagnostische Bedeutung zukommt (Kridy, Weinberg und Mello, Alessandri).

In diesem Zusammenhang soll auch die Angabe von Alexander erwähnt werden, daß die Krebskranken in bezug auf ihre Isohämoagglutinine meistens den Gruppen 1 und 3 (nach Landsteiner und Moß) angehören. Nachuntersuchungen durch Wassink van Raamsdonk und Wassink konnten dies jedoch nicht bestätigen.

Ferner seien hier einige eigene Untersuchungen über die koktostabilen Hämolysine des Blutserums eingefügt.

Technik. 5 ccm Serum wurden mit 20 ccm 96%igem Alkohol versetzt und filtriert, das Filtrat wurde auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft, der Rückstand mit 5 ccm 0,85%iger Kochsalzlösung aufgenommen und diese Lösung so verdünnt, daß in jedes Glas 1 ccm der Lösung kam. Nachdem im Vorversuche festgestellt war, daß sich keine deutlichen Unterschiede der Hämolyse der eigenen, der arteigenen und der artfremden Erythrocyten zeigte, wurde zu jeder Verdünnung je 0,1 ccm einer 4%igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung gegeben, die Gläser in den Brutschrank gestellt und nach verschiedenen Zeiten die Hämolyse abgelesen.

Es ergab sich, daß durch einfache Alkoholextraktion aus dem Serum Normaler sich keine oder nur eine ganz geringe Menge hämolytisch wirkender Stoffe gewinnen ließen, im Gegenteil die Aufschwemmung hemmte häufig noch die durch Zusatz von hämolytisch wirkenden Substanzen, z. B. Natriumoleat, hervorgerufene Hämolyse. Aus dem Serum von Kranken mit zerfallenden malignen Tumoren ließen sich dagegen durch Alkoholextraktion meist Hämolysine gewinnen, die noch in hohen Verdünnungen wirksam waren. Interessant war besonders ein Fall von Magencarcinom, bei dem nach 7 Stunden noch in einer Verdünnung der oben beschriebenen Kochsalzaufschwemmung des Alkoholextraktes von 1:32 deutlich Hämolyse nachweisbar war. Zwei Wochen nach der Magenresektion trat Hämolyse nur noch in der Verdünnung 1:2 auf. Im übrigen waren bei diesem Falle bald nach der Operation Metastasen nachweisbar.

Schüttelt man den getrockneten Alkoholextrakt mit Äther durch und trennt den gelösten vom ungelösten Teil, so zeigt sich, daß die hämolysehemmenden Substanzen meist ätherlöslich sind, während der ätherunlösliche Rückstand eine stärkere hämolytische Wirkung ausübt.

Während der Alkoholextrakt aus normalen Seren hämolysehemmend, der aus Seren von Tumor- und Infektionskranken dagegen hämolytisch wirkte, ließ sich der Unterschied nach Entfernung der ätherlöslichen Substanzen noch vergrößern. Jedoch zeigte sich, daß der ätherunlösliche, alkohollösliche Extrakt aus Tumorseren meist eine geringere hämolytische Wirkung hatte als der von Kranken mit schweren akuten Infektionen. Andererseits hemmte eine Aufschwemmung des ätherlöslichen Teiles des Alkoholextraktes die Natriumoleathämolyse stärker, wenn er aus Normalserum gewonnen war, als der von Infektions- oder Krebskranken.

Die auf diese Weise gewonnenen Resultate geben zwar gewisse Anhaltspunkte zur Beurteilung der Methoden, die eine Hemmung der Hämolyse nach Zusatz hämolytisch wirkender Stoffe zu krebsdiagnostischen Zwecken benutzen; die Methode läßt sich jedoch, da die Resultate nicht konstant genug sind, selbst differentialdiagnostisch nicht verwerten.

Heterolysine. Die Fähigkeit des menschlichen Krebsserums, bestimmte artfremde Erythrocyten aufzulösen, suchte Kelling für die Krebsdiagnose

zu verwerten. Das Prinzip der von ihm angegebenen Methode besteht darin, daß das zu untersuchende Serum im Eisschrank mit gewaschenen Erythrocyten verschiedener Tierarten zusammengebracht und dann später der Grad der Hämolyse mittels Hämoglobinometers festgestellt wird. Bei Nachuntersuchungen wurde zwar im allgemeinen in Krebsseren eine stärkere heterolytische Fähigkeit als in Normalseren gefunden, doch ist der Befund so uncharakteristisch, daß ihm eine wesentliche Bedeutung für die Differentialdiagnose nicht zukommt (Buchheim, Fuld, Rosenbaum).

IX. Hämolyse nach Zusatz von Reagenzien.

Neben den verschiedenen Untersuchungen über die Hämolyse durch Tumorextrakte oder Organextrakte (Izar, Kahn und Potthoff) hat man die Hemmung der Sera bei verschiedenen Erkrankungen gegenüber hämolytisch wirkenden chemisch definierbaren Stoffen untersucht.

Goldberger hatte angegeben, daß Krebsserum die Milchsäurehämolyse weniger hemme als Normalserum und Serum anderer Kranker. Sweak und Fleisher sowie Kahn und Potthoff konnten diese Angaben nicht bestätigen. Im Zusammenhang mit der Meiostagminreaktion machte Izar Versuche über die Hemmung der Hämolyse durch verschiedene höhere ungesättigte Fettsäuren. Er kam zu dem Ergebnis, daß die Hemmung zwar häufig bei Krebskranken vermindert sei, doch glaubte er das Verfahren nicht zu praktisch-diagnostischen Zwecken empfehlen zu können.

Dietrich, Pareti und Lundwall untersuchten die Hemmung der durch Galle bzw. gallensaure Salze hervorgerufenen Hämolyse durch das Serum bei verschiedenen pathologischen Prozessen. Sie fanden übereinstimmend bei fast allen Krebskranken die hemmende Fähigkeit des Serums vermindert. Eine ähnliche Verminderung fand sich bei zahlreichen fieberhaften Erkrankungen sowie nach intraperitonealen Blutungen. In der Gravidität wurde meist vermehrte Hemmung beobachtet.

Kahn und Potthoff hatten festgestellt, daß die durch verschiedene Organextrakte (aus Milz, Thymus und Pankreas) hervorgerufene Hämolyse durch Krebssera weniger als durch Normalsera gehemmt wird. Als hämolytisch wirksamer Bestandteil des Pankreasextraktes wurde in Übereinstimmung mit älteren Untersuchungen von Faust und Tallqvist, Natriumoleat bzw. Ölsäure isoliert. Bei den weiteren Untersuchungen über die Hemmung der Natriumoleathämolyse durch das Serum ergab sich, daß bei fast allen Krebskranken, aber auch bei fast allen hochfiebernden Infektionskranken, bei Patienten mit Hydrämien aus verschiedenen Ursachen (z. B. bei Herz- oder Niereninsuffizienz), bei hochgradiger Unterernährung, bei schwerer Leberinsuffizienz und bei einigen Blutkrankheiten die hemmende Wirkung des Serums gegenüber der Natriumoleathämolyse stark vermindert war. Diese Ergebnisse wurden durch Decker, Weis-Ostborn und Silberstern bestätigt. Bei Versuchen, die einzelnen Faktoren des Serums bei der Hämolyse und ihrer Hemmung zu bestimmen, zeigte sich: von den Eiweißkörpern des Serums wirken stark hemmend die Albumine, weniger die Pseudoglobuline, während die Euglobuline nur eine geringe Hemmung bedingen. Insofern stehen die Befunde im Gegensatz zu früheren Ergebnissen von Meyer, der für Globuline eine ebenso große

Hemmung der Natriumoleathämolyse wie für Albumine gefunden hatte. Von den Lipoiden kommt in der Hauptsache dem Cholesterin eine hemmende Wirkung zu (vgl. auch Benjamin). Ferner enthalten die Sera wechselnde Mengen von Hämolysinen, die wahrscheinlich zum größten Teil als Lecithine und Fettsäuren bzw. deren Ester aufzufassen sind. Im einzelnen sind die Versuche über die hämolysehemmenden und hämolysefördernden Lipoide schon oben angeführt.

Die Hemmung der Saponinhämolyse durch die verschiedenen Sera ergab ein viel weniger eindeutiges Bild bei malignen Tumoren (Luger und Weis-Ostborn). Wie Kahn und Potthoff für die Digitoninhämolyse nachwiesen, ist dies darauf zurückzuführen, daß bei dieser Art der Hämolyse die Lipoide im Verhältnis zu den Eiweißkörpern eine erheblich größere Rolle spielen als bei der Fettsäurehämolyse. Ähnlich scheinen die Vorgänge bei der Hemmung bzw. Förderung der Hämolyse durch Kopragift zu sein (Rubino und Farmachidis, Calmette).

Auch die oben beschriebenen Hämolyseversuche ohne Zusatz von Reagenzien spiegeln lediglich das Verhältnis der im Serum vorhandenen Hämolysine zu den hämolysehemmenden Stoffen wieder. Allerdings sind diese Versuche zum Teil dadurch noch kompliziert, daß bei ihnen mit aktiven Seren gearbeitet wurde und infolgedessen das hämolytische System noch eine Rolle spielt. Die Versuche über die Hemmung der durch bestimmte Reagenzien hervorgerufenen Hämolyse wurde meist mit inaktiviertem Serum angestellt. Wie jedoch Kontrollversuche mit aktivem Serum und eigenen Blutkörperchen oder auch mit Gesamtblut ergaben, spielen die Stoffe, deren Wirksamkeit durch halbstündiges Erwärmen auf 56^0 aufgehoben wird, keine prinzipielle Rolle bei der Krebsdiagnostik (Kahn und Potthoff).

Erwähnt sei hier schließlich noch die auch von uns bestätigte Beobachtung, daß häufig in solchem Blut, das nur geringe hämolysehemmende Wirkung zeigt, schon bei längerem Stehen bei Zimmertemperatur ohne sonstige Behandlung Hämolyse auftritt (Waterman).

X. Komplementbindungsreaktionen.

Nachdem die Bordet-Gengousche Komplementablenkungsreaktion bei Infektionskrankheiten zu diagnostisch verwertbaren Resultaten geführt hatte und nachdem auf ihrem Boden die Wassermann-Neisser-Brucksche Methode zur Luesdiagnose entstanden war, lag es nahe, analoge sero-diagnostische Versuche bei malignen Tumoren auszuführen. Dazu kam noch, daß seit langem bis in die jüngste Zeit (vgl. F. Blumenthal) Mikroorganismen für die Entstehung maligner Tumoren verantwortlich gemacht wurden.

Zuerst wiesen v. Bergmann und Keuthe bei einer Anzahl pathologischer Prozesse komplementbindende Stoffe im Serum nach. Während nun aber ein Teil der Autoren bei ihren Versuchen über Komplementablenkung bei malignen Tumoren negative oder nur wenig befriedigende Resultate erhielten (Barrat, Engel, Hirschfeld, De Marchi, Philosophow, Ranzi, Ravenna), kamen Simon und Thomas, Sisto und Jona, Sampietro und Tesa sowie Weil bei ihren krebsdiagnostischen Versuchen mit Komplementbindung zu besseren Ergebnissen. Auch bei den zuletzt genannten Autoren

ergab sich jedoch, daß sowohl Sera von Tuberkulösen wie auch solche von Luikern häufig mit Tumorextrakten gleichfalls Komplementablenkung zeigten.

Ursprünglich wurden auch bei der Wassermann-Neisser-Bruckschen Reaktion zur Luesdiagnose mit Luesleber- oder Herzmuskelextrakten häufig bei Tumorkranken sowie Tuberkulösen Komplementablenkung beobachtet (Elias, Neubauer, Porges und Salomon, Ballner und von Decastello, Caan u. a.). Mit der verbesserten Technik der Wassermannschen Reaktion ließ sich jedoch dieses Mitreagieren der nichtluischen Sera immer mehr einschränken. Die neueren Untersucher stimmen alle darin überein, daß deutliche Komplementbindung bei Tumorkranken mit den zur Wassermannschen Reaktion üblichen Extrakten immer auf eine vorausgegangene luische Infektion hinweist. An einem Material von über 150 Carcinomen aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Altona konnte ich dies bestätigen. Nur schwache Komplementbindungen wurden in einer geringen Anzahl von Fällen mit ausgedehnter Carcinomatose beobachtet, bei denen weder anamnestisch noch klinisch noch autoptisch sich irgendein Anhaltspunkt für eine luische Erkrankung finden ließ.

Besondere Beachtung fand die durch von Dungern angegebene Methode zur Differentialdiagnose maligner Tumoren mittels Komplementablenkung. Die Nachuntersucher führten ihre Versuche immer in Anlehnung an die bei der Wassermannschen Reaktion üblichen Technik aus. Auf die einzelnen Modifikationen soll hier nicht näher eingegangen werden. v. Dungern selbst erkannte, daß es sich bei der Komplementablenkung durch Tumorseren nicht um eine spezifische Reaktion handelt. Er ersetzte später die Carcinomextrakte durch Acetonextrakte aus Paralytikererythrocyten.

Die Nachuntersucher stimmen zwar darin überein, daß sich bei Tumorseren in einem hohen Prozentsatz (etwa 90%) der Carcinome Komplementbindung findet, jedoch wird mit denselben Extrakten auch bei Seren von luischen sowie von zahlreichen mit Gewebsverfall einhergehenden Prozessen, vor allem bei Tuberkulösen Komplementbindung beobachtet (D'Agata, Edzard, Bertone, Fried, Halpern, Leschke, Lindenschatt, Marques dos Santos, Petridis, Sivoni, Corradi und Caffarena, Wolfsohn). Ein Teil der Nachuntersucher lehnt überhaupt eine differentialdiagnostische Bedeutung des Komplementbindungsversuchs bei malignen Tumoren ab (Rosenberg, Schenk).

Erwähnt seien in diesem Zusammenhang auch die Versuche von Yamanouchi und Lytchkowsky, die mit Antigenen aus Micrococcus neoformans Komplementbindungsversuche anstellten. Sie erhielten zwar bei einem gewissen Teil der Sera von Krebskranken positive Resultate, doch reagierten ebenso Sera von Kranken mit anderen pathologischen Prozessen, besonders ein größerer Teil der Sera von Luikern.

XI. Fällungsreaktionen.

Zahlreiche Versuche wurden gemacht, durch Injektion maligner Tumoren bzw. deren Extrakte bei Tieren antikörperreiche Sera zu gewinnen. Zum Teil wird hierauf bei Besprechung der Abderhaldenreaktion noch einzugehen sein. Hier seien nur die Untersuchungen von Engel, v. Leyden und Blumenthal erwähnt. Die Versuche, mit dem Serum solcher mit Carcinomen vorbehandelter Tiere spezifische Präcipitationen zu erzielen, verliefen meist ohne Erfolg (Mertens).

Freund und Kaminer erhielten beim Zusammenbringen von Carcinomserum mit Carcinomextrakten Trübungen, die sie als spezifisch auffaßten. Ähnliche Beobachtungen machte auch Stammler und Izar (siehe Meiostagminreaktion) und schließlich gab Shaw-Mackenzie eine Methode zur Differentialdiagnose maligner Tumoren an, die darauf beruht, daß Carcinomsera mit Alkohol- oder Ätherextrakten aus malignen Tumoren eine spezifische Präcipitation ergeben sollten. Eigene Nachprüfungen konnten diese Angaben nicht bestätigen.

XII. Meiostagminreaktion.

Die den Komplementbindungsreaktionen zugrunde liegende Hypothese nimmt eine spezifische Bindung zwischen Antigen und Antikörper an. Ascoli und Izar schlossen nun aus ihren Versuchen bei Infektionskrankheiten, daß die Bindung von Antigen und Antikörper sich auf physikalische Weise nachweisen und messen ließe. So fanden sie, daß das Serum von Typhuskranken die Oberflächenspannung herabsetzende Wirkung von Typhusbazillenextrakten weniger vermindert als Normalsera. Sie übertrugen nun die bei den Infektionskrankheiten angewendete Methodik auf die Krebskrankheit. Zwar erhielten sie mit Carcinomextrakten bei Carcinomen in einem hohen Prozentsatz deutliche Ausschläge (Ascoli und Izar), jedoch zeigte sich bald, daß einerseits mit denselben Extrakten auch bei anderen pathologischen Prozessen ebenso starke Ausschläge erhalten wurden, während andererseits sich dieselben Resultate bei Krebskranken auch mit Antigenen aus verschiedenen Organen ergaben (Kelling, Köhler und Luger, Micheli und Cattoretti).

Die Hauptschwierigkeit in der Anwendung dieser Organextrakte bestand darin, daß sie eine verschiedene Zusammensetzung und eine nur geringe Haltbarkeit zeigten. Deshalb wurde der Versuch gemacht, diese Organextrakte durch Gemische chemisch definierbarer Substanzen zu ersetzen (Izar, Di Quattro).

Am besten eignete sich hierzu ein Gemisch von Linol- und Ricinolsäure. Neuerdings hat Izar reine, allerdings auf besondere Weise hergestellte, Ricinolsäure für die Meiostagminreaktion empfohlen. Die Technik ist jetzt folgende:

Aus der besonders hergestellten Ricinolsäure wird eine Stammlösung in der Weise angesetzt, daß zu genau 0,5 g Ricinolsäure eine empirisch bestimmte Menge absoluten Äthylalkohols gegeben wird. Diese Stammlösung ist wöchentlich zu erneuern. Unmittelbar vor dem Gebrauch wird die Stammlösung mit einer austitrierten Menge absoluten Alkohols verdünnt. Dann läßt man in je 1 ccm Serum aus einer besonders kalibrierten Capillarpipette einen Tropfen, der genau 0,01 ccm der alkoholischen Ricinolsäurelösung entspricht, fallen. Nach sanftem Umschwenken werden je 9 ccm einer 0,85%igen Kochsalzlösung in einem Schuß zugegeben. Zum Vergleich wird 1 ccm Serum ohne Ricinolsäure angesetzt. Nach dreimaligem Umkippen werden die Gläser 1 Stunde lang im Wasserbad auf 50° erhitzt, darauf 2 Stunden lang auf Zimmertemperatur abgekühlt. Mit dem alten Traubeschen Stalagmometer wird dann die Oberflächenspannung durch Zählung der Tropfenzahl bestimmt. Zunahme von weniger als 1 Tropfen gegenüber der Kontrolle gilt als negatives, von mehr als 2 Tropfen als positives Resultat.

Die mit den verschiedenen Modifikationen der Meiostagminreaktion im Laufe der Jahre angestellten Untersuchungen stimmen prinzipiell miteinander überein. Es kann deshalb hier auf eine Besprechung der Einzelheiten verzichtet werden. Die Ergebnisse sind folgende: bei 80—97% der Carcinome wurden

positive, bei Sarkomen wechselnde Ausschläge beobachtet. Außerdem wurden positive Ergebnisse erhalten: bei Schwangerschaft, bei manchen chronischen Entzündungen, Infektionskrankheiten, vor allem bei schwerer Tuberkulose und bei croupöser Pneumonie, bei schweren Lebererkrankungen sowie in Narkose, manchmal bei schwerem Diabetes und bei Thyreotoxikose (Bertino, Arzt und Zarycki, Blumenthal, Bucco, Burmeister, Castiglioni, Cattoretti, D'Este, v. Graff, De Agostini, Hara, Ferrari und Urizio, Fulchiero, Castellana, Gasbarini, Izar und Di Quattro, Leschke, Leidi, Kelling, Kraus, Brüggemann, Maccabrani und Usuelli, Mioni, Mello, Pasini, Pincuß, Pulchiero, Roosen und Blumenthal, Rosenberg, Simonelli, Stabilini, Stammler, Sulchiero, Tedesco, Usuelli, Weis-Ostborn, Wolfsohn, Venzenzi, Verson, Zarycki und v. Zubrzycki, Micheli und Cattoretti, Weinberg, Wissing, Balzarek, Hall, Bloom und Deelmann).

Die anfängliche Vermutung, daß es sich bei der Meiostagminreaktion um eine echte Immunitätsreaktion handle, ist von Izar selbst wieder aufgegeben worden. Äußerlich zum Ausdruck kommt dies unter anderem auch darin, daß er neuerdings die zur Reaktion angewendeten Reagenzien nicht mehr Antigene, sondern nur noch Indikatoren nennt. Bei der Analyse des Serums stellten schon 1910 Micheli und Cattoretti fest, daß die „Antikörper" nicht mit dem Globulin gefällt werden; sie kamen schließlich zum Schluß, daß die Meiostagminreaktion auf einer Verminderung des Bindungsvermögens der aktiven Substanzen, d. h. der Lipoide und der Proteine des Serums beruhe. Neuerdings hat Farmer Loeb aus seinen Versuchen den Schluß gezogen, daß es sich bei der Meiostagminreaktion um eine Absorption des Fettsäuregemisches bzw. der Fettsäuren durch die Kolloidteilchen des Serums handelt. Er konnte eine ähnliche Verminderung der Oberflächenaktivität der Fettsäuren durch Zusatz von Gelatine oder Albumin hervorrufen. Waterman kommt zu der Ansicht, daß bei der Meiostagminreaktion die Eiweißkörper ein unspezifisches, die Lipoide (Phosphatide und Sterine) ein spezifisches Schutzvermögen gegen die Fettsäuren zeigen. Eigene Untersuchungen ergaben in Übereinstimmung mit den Versuchen von Loeb und Du Nouy, daß Zusatz von Eiweißkörpern, vor allem von Albumin, die Oberflächenaktivität sowohl von Natriumoleatlösung wie von Ölsäureemulsion stark vermindert. Dies gilt analog auch für andere Fettsäuren. Der Einfluß der Lipoide auf die Veränderung der Oberflächenspannung kann dagegen, wenn man ihre verhältnismäßig geringe Menge im Serum berücksichtigt, nur ein viel kleinerer sein.

Auf biologische Weise versuchte Izar sowie Izar und Caruso Unterschiede zwischen Normal- und Carcinomserum dadurch nachzuweisen, daß sie Niederschläge, die nach Zusammenbringen von Antigenen (Tumor- oder Pankreasextrakt) mit den betreffenden Seren entstanden, Meerschweinchen intravenös injizierten. Es ergab sich, daß die Niederschläge mit Normalserum ungiftig waren, während die mit Carcinomserum toxisch wirkten. Auch hierbei, bei der sogenannten Meiostagminreaktion in vivo, handelt es sich wohl um die verschieden starke Bindung der in den Antigenen enthaltenen freien Fettsäuren durch die Eiweißkörper, zum Teil wohl auch durch die Lipoide, vor allem durch das Cholesterin des Serums.

Neuerdings hat Izar, da die Anwendung des Stalagmometers in der Praxis erhebliche Schwierigkeiten machte, versucht, die Fettsäurebindung durch optische Methoden nachzuweisen. Anfänglich benutzte er hierzu gleichfalls Fettsäuregemische, zuletzt nur noch reine Ricinolsäure. Er bezeichnet die Methode als präcipitierende Meiostagminreaktion (M.R.P.). Er gibt folgende Methodik an:

Die zur Reaktion erforderliche Lösung wird ähnlich wie bei der stalagmometrischen Meiostagminreaktion durch Verdünnen einer äthylalkoholischen Ricinolsäure-Stammlösung mit Methylalkohol hergestellt. Zu 1 ccm dieser Verdünnung werden 2 ccm destilliertes Wasser zugesetzt und dann 7 ccm einer filtrierten 25%igen Kochsalzlösung zugegossen, darauf 3mal umgekippt. Zu 0,2 ccm des zu untersuchenden Serums wird 1 ccm dieser Emulsion gegeben und nach 24—36stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° das Ergebnis abgelesen. Bei negativem Ergebnis tritt Opalescenz auf, bei positiver Reaktion eine Suspension feiner Partikelchen in klarer Flüssigkeit.

Georgi erhielt mit dieser Reaktion „wechselnde" Resultate (Sachs). Eigene Nachuntersuchungen an etwa 40 Fällen bestätigten zwar im allgemeinen die Angaben Izars (s. auch Tabelle 2, S. 405); allerdings erhielt ich, wie auch Waterman, mit der parallel dazu angestellten stalagmometrischen Meiostagminreaktion manchmal eindeutigere Resultate als mit der präcipitierenden. Izar faßt die optischen Veränderungen, die bei der stalagmometrischen Meiostagminreaktion beobachtet werden, so auf, daß die feinen Suspensionen, die nach Zusammenbringen von Carcinomserum und Ricinolsäureemulsion beobachtet werden, als Präcipitation zwischen dem Antigen und gewissen mehr oder weniger spezifischen, in Tumorseren vorhandenen Stoffen anzusehen seien. Nach meiner Meinung handelt es sich jedoch dabei nicht um eigentliche Präcipitationserscheinungen. Setzt man nämlich die Ricinolsäureemulsion ohne Serumzusatz einer 24stündigen Bebrütung aus, so tritt gleichfalls eine Suspension von Kügelchen in klarer Flüssigkeit auf. Es scheint demnach, als ob das Normalserum stärker als das Carcinomserum die Zusammenballung der feindispersen Teile in der Ricinolsäureemulsion zu gröber dispersen, mit bloßem Auge sichtbaren verhindere. Die M.R.P. beruht demnach wahrscheinlich ebenso wie die stalagmometrische hauptsächlich auf einer Verschiebung der Eiweißkörper von der fein dispersen nach der grob dispersen Seite, d. h. einer erhöhten Labilität derselben (Sachs) oder genauer auf einer Verminderung der fein dispersen und besonders reaktionsfähigen Eiweißkörper, vor allem der Albumine. Bei Besprechung der Flockungs-Trübungs-Reaktion wird nochmals hierauf zurückzukommen sein.

Erwähnt seien hier noch die Versuche von Ishiwara. Dieser fand bei Ratten 20—40 Tage nach Impfung mit Sarkomen positive Meiostagminreaktionen.

XIII. Labilitätsreaktionen.

Diese eben erwähnte Labilität der Eiweißkörper im Serum von Krebskranken bedingt einen positiven Ausfall bei einer Anzahl von Reaktionen, z. B. wird bei der von Gaté und Papacostas zur Luesdiagnose angegebenen Methode ein häufiges Mitreagieren von Krebsseren beobachtet. Die Methode beruht darauf, daß manche Seren bei Mischung mit einer bestimmten Formalinlösung gelatinieren. Da nach Kärten durch die Reaktion hauptsächlich eine

Verschiebung der Eiweißquotienten zugunsten des Globulins angezeigt wird, ist dies nach dem oben Gesagten ohne weiteres verständlich.

Auch die anderen mit Reagenzien zur Luesdiagnostik erhaltenen positiven Resultate bei Seren von Krebskranken sind auf diese Weise zu erklären. So lassen sich bei Anstellung der Sachs-Georgi-Reaktion, besonders wenn die Versuche mit anderen Mengenverhältnissen und mit aktiven Seren angesetzt werden, bei malignen Tumoren wie auch bei anderen mit starkem Gewebszerfall einhergehenden Prozessen häufig positive Resultate beobachten (Sachs und Oettingen, Sachs).

Auch das verschiedene Verhalten der Eiweißkörper des Serums gegenüber der Hitzekoagulation wurde zur Differentialdiagnose zu verwerten versucht. Mayer und Rosenow fanden beim Arbeiten mit unverdünntem Serum bei Carcinomen, perniziöser Anämie, Diabetes, Ikterus u. a. Erhöhung des Koagulationspunktes.

Beim Erhitzen des zehnfach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Serums auf 80 bzw. 100° nach der Technik von Luger, Weis-Ostborn und Ehrentheil ergab sich nach den Versuchen von Ehrentheil und Weis-Ostborn, daß dabei das Serum von Kranken mit Carcinomen, perniziöser Anämie oder tertiärer Lues stärker getrübt wird als das Serum von Normalen. Sie führen diesen Befund auf einen variablen Gehalt an Ionen und Salzen sowie eine Verschiebung der Eiweißfraktionen im Serum zurück. v. Darányi prüfte die Kolloidstabilität des Serums durch Zusatz von Alkohol und Erhitzen auf 60°. Die Kolloidstabilität wurde vermindert gefunden bei Toxinbildung im Organismus, vor allem bei aktiver Tuberkulose, zum Teil auch bei malignen Tumoren.

Erwähnt seien hier auch die Versuche von Sachs und Oettingen über die Kolloidstabilität der Sera bei verschiedenen Erkrankungen. Diese Untersuchungen wurden durch Fällung des Blutplasmas mit verschiedenen Konzentrationen von Ammonsulfat, Alkohol, Kochsalz sowie mit Erwärmung auf verschiedene Temperaturen ausgeführt.

Eine Vermehrung der Kolloidlabilität fanden Frisch und Starlinger bei allen mit starkem Gewebszerfall einhergehenden Prozessen sowie bei exzessiver Gewebsneubildung (Gravidität, Tumor). Sie stellten diese durch Zusatz von konzentrierter Kochsalzlösung fest.

Nach Roger Fischer schützt das Globulin unter physiologischen Verhältnissen das Albumin des Blutserums vor Fällung; Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung mit 2% Gelatine macht die Albumine leichter, die Globuline schwerer koagulabel. Beim Normalserum tritt nun bei Koagulation, z. B. durch Alkohol, in der mit Gelatinelösung verdünnten Probe weniger Niederschlag auf als in der nur mit Kochsalzlösung verdünnten; bei Krebsserum dagegen fehlt dieser Unterschied. Nach Kotzareff findet man dies Verhalten des Serums aber auch bei anderen pathologischen Prozessen.

Hier sei auch kurz die Epiphanin-Reaktion angeführt. Mit recht subtiler Technik wurde der Versuch gemacht, durch diese Reaktion u. a. auch bei malignen Tumoren die Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes im Serum nachzuweisen. Auf Einzelheiten braucht nicht eingegangen zu werden, da die Reaktion sowohl in theoretischer wie praktischer Hinsicht höchstens eine noch historische Bedeutung besitzt (s. Jósza und Tokeoka, Rosenthal, Weichardt).

XIV. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Gleichfalls den Labilitätsreaktionen zuzurechnen ist die Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten (B.S.G.). Nachdem Faraeus die schon den alten Ärzten bekannte Tatsache wieder entdeckt hatte, daß bei entzündlichen oder mit starkem Gewebszerfall bzw. Gewebswachstum einhergehenden Prozessen die B.S.G. vermehrt ist, sind zahlreiche Methoden zu zahlenmäßigen Bestimmungen der Senkungsgeschwindigkeit angegeben worden. Es ist darüber in den letzten Jahren eine ungeheure Literatur entstanden. In sehr zahlreichen Veröffentlichungen finden sich auch Angaben über die Senkungsgeschwindigkeit bei malignen Tumoren. Es ist fast unmöglich, alle diese Arbeiten zu überblicken. Es soll deshalb hier auf eine Anführung dieser zahllosen Literaturangaben (s. z. B. Gragert) verzichtet und lediglich zusammenfassend das Resultat referiert werden:

Bei malignen Tumoren ist im allgemeinen die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten erhöht. Jedoch findet man häufig gerade bei kleinen, nicht ulcerierten Tumoren, in deren Umgebung sich keine erheblicheren entzündlichen oder eitrige Prozesse abspielen, normale Werte. Normale oder nur wenig vermehrte Werte für die B.S.G. werden auch häufig bei stark kachektischen Kranken mit ausgedehnter Carcinosis beobachtet. Eine differentialdiagnostische Verwertung der B.S.G. stößt vor allem deshalb auf Schwierigkeiten, weil bei schon verhältnismäßig geringfügigen eitrigen oder entzündlichen Prozessen ebenso hohe oder noch höhere Werte für die B.S.G. gefunden werden als bei nicht ulcerierten malignen Tumoren (siehe auch Tabelle 3, S. 406). Erwähnt seien hier die Beobachtungen von Bloch und Oelsner. Nach ihren Untersuchungen verhalten sich die Senkungsgeschwindigkeiten der Erythrocyten bei verschiedenen Erkrankungen in ihrem Blutplasma sowie in physiologischer Kochsalzlösung verschieden. Der Senkungsindex: B.S.G. in Kochsalzlösung zu B.S.G. in Plasma ist bei Carcinomen niedrig, bei perniziöser Anämie hoch.

XV. Flockungs-Trübungs-Reaktion (Fl.Tr.R.).

Bei Besprechung der Versuche über die Hemmung der Hämolyse durch das Serum war bereits darauf hingewiesen worden, daß die Hemmung der Natriumoleathämolyse sich als eine kombinierte Wirkung zahlreicher im Serum vorhandener Stoffe erklären läßt. Neben den Eiweißkörpern, besonders den Albuminen spielen bei der Hemmung der Hämolyse bestimmte Lipoide eine erhebliche Rolle, während andererseits ein Teil der Lipoide die Hämolyse fördert. Es waren dort auch bereits die Versuche angeführt worden, aus denen hervorging, daß die Veränderungen der Lipoide im Serum von Krebskranken durchaus uncharakteristisch sind. Um das Bindungsvermögen der Sera für Fettsäure unabhängig von diesen hämolytisch wirkenden Stoffen zu bestimmen, wurde eine Methode ausgearbeitet, die die Titration des Ölsäurebindungsvermögens der Sera ohne Benutzung von Erythrocyten als Indikator ermöglichte. Die Technik war folgende (Kahn):

In sechs kleine Reagensgläser werden je 0,20 ccm Serum pipettiert, dazu 0,2 ccm Glycerin gegeben und gut durchgeschüttelt. In Abständen von 0,05 ccm wird dann von 0,20—0,40 ccm Natriumoleatlösung (1 ccm 5%iger alkoholischer Stammlösung von Oleinsäure Kahlbaum wird mit $n/_{10}$-Natronlauge neutralisiert und im Meßkolben auf 50 ccm

aufgefüllt) zugegeben und nochmals geschüttelt. In das letzte Glas (Kontrolle) werden 0,3 ccm destilliertes Wasser gegeben. Nach dreistündigem Aufenthalt im Brutschrank und $1^1/_2$stündiger Abkühlung im Eisschrank wird die Trübung abgelesen. Als positiv wird Trübung bei 0,30 ccm bezeichnet; Trübung bei 0,35 ccm ist als zweifelhaft anzusehen.

Unter 120 Tumorkranken war bei 107 eine Trübung bei 0,30 ccm der Natriumoleatlösung oder darunter aufgetreten, bei 11 Tumoren mit geringerer Wachstumstendenz bei 0,35 ccm und nur bei zwei kleinen nicht metastasierenden Gehirnsarkomen bei 0,40 ccm. Eine erhebliche Verminderung des Ölsäurebindungsvermögens, d. h. Trübung bei 0,30 ccm oder darunter wurde bei folgenden pathologischen Prozessen gefunden: bei Hydrämien infolge Herz- oder Niereninsuffizienz oder schwerer Unterernährung, bei schweren Leberkrankheiten, bei einigen Blutkrankheiten, nach schweren Blutungen, bei zahlreichen hochfieberhaften Infektionskrankheiten und chronisch-eitrigen Prozessen, vor allem bei Tuberkulose. Bei Gravidität war im allgemeinen das Ölsäurebindungsvermögen eher erhöht; besonders hohe Werte (Trübung erst bei 0,50 ccm) wurde in zwei Fällen von Eklampsie beobachtet. Gerade diese letzterwähnten Befunde weisen darauf hin, daß bei der Fl.Tr.R. neben den Albuminen auch den Ölsäure bindenden Lipoiden eine nicht zu unterschätzende Rolle zukommt. Die bei der Reaktion auftretende Flockung läßt sich im allgemeinen schon ein Glas vor der Trübung beobachten. Sie ist wahrscheinlich so zu erklären, daß durch die nicht mehr gebundene Ölsäure die Globuline zum Ausfallen gebracht werden. Die Trübung entsteht teils infolge einer Bindung von Ölsäure an bestimmte Eiweißkörper, die dadurch grob dispers werden, teils aber ist diese Trübung so zu erklären, daß die Natriumoleatlösung eine besonders bei Luftzutritt inkonstante kolloidale Lösung darstellt. Setzt man nämlich zur Kontrolle reine Natriumoleatlösung denselben Bedingungen aus wie die Serumnatriumoleatgemische, so kann man auch in der reinen Natriumoleatlösung das Auftreten einer erheblichen Trübung beobachten. Diese Trübung läßt sich durch Zusatz bestimmter Mengen von Albumin verhindern. Es bestehen also zahlreiche Ähnlichkeiten zwischen der Fl.Tr.R. und der oben besprochenen präcipitierenden Meiostagminreaktion (M.R.P.). Die beiden Methoden sind zwar auf verschiedenen Wegen gefunden worden, stimmen jedoch in ihren Resultaten weitgehend überein, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, in der ich Parallelversuche mit der Fl.Tr.R. und der M.R.P. aufgeführt habe. Die M.R.P. wurde mit einer eingestellten, mir von Izar freundlichst überlassenen Ricinolsäure angestellt.

Tabelle 2. Vergleich zwischen Flockungs-Trübungs-Reaktion (Fl.Tr.R.) und präcipitierender Meiostagmin-Reaktion (M.R.P.).

Fl.Tr.R. Trübung bei ccm 0,1%iger Natriumoleatlösung	M.R.P. positiv	M.R.P. zweifelhaft	M.R.P. negativ	Zusammen
0,40	1	—	8	9
0,35	—	2	5	7
0,30	4	3	3	10
0,25	6	1	—	7
0,20	1	—	—	1
				34

Erst bei 0,40 ccm trat Trübung in einem Fall von Sublimatvergiftung auf, der eine positive M.R.P. zeigte. Unter den Fällen, bei denen die Fl.Tr.R. eine Trübung bei 0,35 oder 0,30 ccm ergab, sind sowohl maligne Tumoren wie fieberhafte Erkrankungen, vor allem Tuberkulose, vertreten. Eine differentialdiagnostische Überlegenheit einer der Reaktionen ließ sich nicht feststellen. Zwar reagierten mit der M.R.P. einige Fälle von Lungentuberkulose mit Trübung bei 0,30 oder 0,25 ccm nur zweifelhaft, dafür aber auch zwei Fälle von Uteruscarcinomen negativ.

Daß die Fl.Tr.R. nicht als reine Labilitätsreaktion aufzufassen ist, geht ohne weiteres aus Tabelle 3 hervor, in der ich die Ergebnisse der Fl.Tr.R. mit der Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (B.S.G.) zusammengestellt habe. Sie zeigt, daß bei hohem Ölsäurebindungsvermögen des Serums sowohl hohe wie niedrige Senkungswerte vorkommen können und umgekehrt.

Tabelle 3. Flockungs-Trübungs-Reaktion (Fl.Tr.R.) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (B.S.G.).

I. Bei verschiedenen gynäkologischen Erkrankungen.

Fl.Tr.R. Trübung bei ccm	B.S.G.						Zusammen
	bis $^{1}/_{10}$	$^{1}/_{11}$–$^{1}/_{20}$	$^{1}/_{21}$–$^{1}/_{40}$	$^{1}/_{41}$–$^{1}/_{60}$	$^{1}/_{61}$–$^{1}/_{80}$	über $^{1}/_{80}$	
0,40	18	1	4	2	1	1	**27**
0,35	5	5	6	6	1	3	**26**
0,30	—	1	7	3	3	6	**20**
0,25	1	—	—	1	3	7	**12**
0,20	—	—	—	1	—	1	**2**
							87
II. Bei malignen Tumoren.							
0,40	—	—	—	—	—	—	—
0,35	2[1]	4[1]	—	—	—	—	6
0,30	1	4	5	1	—	2	13
0,25	1	—	—	1	1	1	4
0,20	2	—	—	1	—	—	3
							26

Die B.S.G. wurde auf der Abteilung des Herrn Oberarztes Dr. Frank-Altona bestimmt, und möchte ich für die Überlassung der Resultate hier nochmals meinen Dank aussprechen. Die Zahlen geben an, wieweit in einer Stunde die Senkung der Blutkörperchen, in Millimetern ausgedrückt, stattfand.

Bernhard hat neuerdings einen gewissen Parallelismus zwischen Fl.Tr.R. und Hyperglykämie festgestellt. Er faßt die Fl.Tr.R. als frühzeitige Kachexiereaktion auf. Büttner und Waterman bestätigten im allgemeinen die von Kahn erhaltenen Resultate. Allerdings erhielten diese Autoren — nach brieflicher Mitteilung — bei einem etwas größeren Prozentsatz der Fälle von Carcinomen eine Trübung in Serum erst bei 0,35 ccm. Jedoch geht auch aus ihren Ergebnissen hervor, daß die Verminderung des Ölsäurebindungsvermögens bei malignen Tumoren einen regelmäßigen Befund darstellt.

[1]) Davon 3 nach Operation.

XVI. Botelho-Reaktion.

Auf ähnlichen Prinzipien wie die Fl.Tr.R. scheint auch die nach Botelho genannte Methode zu beruhen. Nach Wilbouchewitch wird diese folgendermaßen angestellt:

Zu 2 ccm einer 5% Citronensäure und 1% Formol enthaltenden Lösung werden 0,5 ccm des zu gleichen Teilen mit 0,75%iger Kochsalzlösung verdünnten Serums gegeben. Dann werden 0,7 ccm der Jodjodkalilösung (1 g Jod und 2 g Jodkali auf 100 ccm Wasser) zugesetzt. Der dabei entstehende Niederschlag löst sich bei Nichtkrebskranken wieder auf. Erst nach weiterem Zusatz von 0,3 ccm der Jodjodkalilösung (d. h. im ganzen 1 ccm) tritt im Normalserum ein bleibender Niederschlag auf. Das Reaktionsergebnis wird folgendermaßen bezeichnet:

Bleibender Niederschlag bei 0,7 ccm der Jodjodkalilösung = positiv, bei 0,9 ccm = zweifelhaft, bei 1 ccm = negativ.

Wilbouchewitch selbst erhielt bei 52 Krebskranken 39 positive und 5 zweifelhafte Resultate. Blouquier de Claret und Brugairolle hatten unter 23 Carcinomatösen 17 positive Ergebnisse. Die anderen Nachuntersucher (Cabanis und Foulquier, P. Guérin und M. Guérin, Rémond und Sendrail, Sabrazès und Muratet) fanden unter 86 Krebsseren 13 negative Resultate. Positive Resultate wurden ferner erhalten bei folgenden Prozessen: bei einigen benignen Tumoren, bei chronischen Leukämien, bei Typhus, bei Lungentuberkulose, bei Diabetes, bei Hodgkin, bei einigen Nierenerkrankungen, bei Basedow, bei Pleuritis sowie bei Graviden. Das Mitreagieren aller dieser Erkrankungen macht es wahrscheinlich, daß auch die Botelhoreaktion zu den Eiweißlabilitätsreaktionen zu rechnen ist (Sachs). Die Feststellung von Cabanis und Foulquier, daß das Citronensäureformolgemisch bei der Reaktion durch eine 5%ige Milchsäurelösung ersetzt werden kann, sowie die Beobachtung von Guérin, daß Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung das Reaktionsergebnis im Sinne besserer Löslichkeit des Niederschlags beeinflußt, lassen sich am besten dahin deuten, daß das Bestehenbleiben des Niederschlages von der Menge der im Serum vorhandenen hydrophoben Eiweißkörper sowie ihrem Verhältnis zu den hydrophilen abhängt. Möglicherweise spielt die Fällbarkeit der einzelnen Eiweißkörper bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration daneben eine Rolle.

XVII. Cytolytische Reaktionen.

Während die bisher besprochenen sero-diagnostischen Versuche lediglich gegen Blutkörperchen gerichtete Stoffe im Serum nachzuweisen sich bemühten, wurde bei anderen Untersuchungen der Versuch gemacht, spezifische gegen Krebszellen gerichtete Stoffe im Serum aufzufinden. Unabhängig voneinander fanden Neuberg und Freund und Kaminer, daß Krebszellen unter bestimmten Bedingungen von Normalserum aufgelöst werden, während im Gegensatz dazu Krebsserum die Krebszellen vor Auflösung schützt. Die Methodik, die zur praktisch-diagnostischen Verwertung dieser Beobachtung angegeben wurde, hat im Laufe der Jahre verschiedene Änderungen erfahren. Die letzte von Freund angegebene Technik lautet folgendermaßen:

Nicht degenerierte, aus der Leiche gewonnene Carcinommetastasen sind in einer Lösung mit 0,85%igem Kochsalz und 1%igem Mononatriumphosphat zu zerkleinern und dann durch ein Tuch zu pressen. Darauf werden die guten Zellen von Detritus durch Zentrifugieren getrennt. Zum Versuch werden 10 Tropfen des nüchtern entnommenen, nicht

über 48 Stunden alten Serums im Reagensglas mit einem Tropfen Zellaufschwemmung und einem Tropfen 5%iger Natriumfluoridlösung gut gemischt. Es wird dann gleich ein Tropfen dieser Mischung in der Zählkammer ausgezählt und die Zählung nach 24stündiger Bebrütung bei 40° wiederholt. An Stelle der Auszählung kann die Cytolyse auch nach dem Preglschen Verfahren mit dem Refraktometer festgestellt werden. Zur Kontrolle sind anzusetzen: ein sicheres Normalserum und ein sicheres Carcinomserum, und zwar mit zwei Carcinomzellemulsionen, einer Sarkomzellemulsion und einer Normalzellenemulsion. Die Carcinomzellenemulsionen müssen vom Normalserum aufgelöst werden, Sarkomzellen und Normalzellen dagegen nicht. Das Carcinomserum darf die Carcinomzellen nicht auflösen.

Schon in den ersten Veröffentlichungen sprachen Freund und Kaminer die Vermutung aus, daß die nachgewiesenen Serumveränderungen möglicherweise weniger eine Folge des Tumorwachstums seien, sondern daß es sich um eine diesem vorausgehende Veränderung, d. h. um ein Symptom handle, das die Disposition des Organismus zu malignen Tumoren anzeige. v. Hochenegg und vor allem Nather und Orator kommen auf Grund ihrer Versuche zu ähnlichen Ergebnissen. Die letztgenannten Autoren fanden, daß das Auflösungsvermögen für Carcinomzellen im Serum vieler über 45 Jahre alter sicher nicht carcinomkranker Personen stark vermindert oder aufgehoben ist. Nach Nather tritt auch nach Radikaloperation von Carcinomen ein Abbauvermögen im Serum nicht wieder auf. Weitgehende Ähnlichkeit zwischen den gegen Tumor- und embryonale Zellen gerichteten Cytolysinen stellten zahlreiche Autoren fest (Kraus, Ishiwara und Winternitz, Kraus und Ishiwara, Rosenthal). Daß auch sonst die im Normalserum nachgewiesenen Cytolysine nicht spezifisch gegen Carcinomsera gerichtet sind, wies auch Frankenthal nach. Während Herly bei Versuchen mit Ratten, die mit Flexner-Jobling-Sarkom geimpft waren, keinen sicheren Unterschied zwischen dem Serum von normalen Ratten und Sarkomratten in bezug auf die Auflösung von Sarkomzellen nachweisen konnte, fanden Kraus und Ishiwara und Ishiwara, daß die sarkomzellenlösende Fähigkeit des Rattenserums bei Sarkomratten deutlich vermindert war, allerdings erst dann, wenn die Sarkome eine beträchtliche Größe erreicht hatten. Fasiani und Anglesio konnten zwar bei der Autolyse von Carcinomen oder Gewebszellen nach Zusatz von Carcinom- oder Normalserum eine deutliche Vermehrung des löslichen Stickstoffs feststellen, jedoch ergaben sich keine konstanten Unterschiede zwischen der Einwirkung von Normal- und Carcinomserum. Berücksichtigt man außerdem noch die Angaben von Freund und Kaminer, daß die cytolytische Reaktion nicht mit frischen durch Operation gewonnenen Carcinomzellen, sondern nur mit Leichenmaterial ausgeführt werden kann, sowie die von diesen Autoren gemachte Einschränkung, daß nur das Serum fieberfreier Patienten sich zur Ausführung der Reaktion eignet, so erscheint von vornherein die theoretische wie die praktische Bedeutung der Reaktion stark eingeschränkt. Es erübrigt sich daher wohl, im einzelnen auf die zahlreichen Nachuntersuchungen einzugehen (Freund, Arzt und Kerl, Fränkel, Koritschoner und Morgenstern, Kraus, v. Graff und Ranzi, Monakow, Leschke, Paltauf, Ranzi und Amiradzibi, Stammler).

Daß die Ergebnisse der Nachtuntersucher recht erheblich voneinander abweichen, ist bei der Verschiedenheit des angewandten biologischen Materials ohne weiteres verständlich. Völlig entgegengesetzte Resultate erhielten Simon und Thomas. Diese fanden nämlich, daß Carcinomserum Carcinomzellen

auflöst, während sie von Normalserum nicht geschädigt werden. Ramond, Ravina und Zizine machten Cytolyseversuche mit normaler Magenschleimhaut. Sie fanden, daß nach Zusammenbringen derselben mit Serum nach 48stündiger Einwirkung bei 15—20° im Krebsserum eine Zellauflösung eintritt, bei Normalserum dagegen nicht.

Freund und Kaminer selbst erhielten bei einem hohen Prozentsatz von Carcinomkranken positive Resultate, d. h. nur geringe oder fehlende Auflösung von Carcinomzellen durch das Serum. Sie hatten nur 7% Fehlresultate, Koritschoner und Morgenstern sogar nur 5%. Bei Gravidität im 10. Monat fanden sie, daß das Lösungsvermögen des Blutes für Krebszellen zwar fehlt, daß jedoch im Gegensatz zum Normalserum auch kein Schutzvermögen gegen die cytolytische Eigenschaft des Normalserums vorhanden ist. Im Gegensatz zu den Angaben von Nather tritt nach Freund und Kaminer nach Totalexstirpation eines Carcinoms das Zerstörungsvermögen der Carcinomzellen im Serum wieder auf.

Die wirksame, carcinomzellenzerstörende Substanz des Normalserums ist nach Freund und Kaminer eine durch Äther extrahierbare, stickstofffreie gesättigte Fettsäureverbindung aus der Reihe der Dicarbonsäuren. Das Molekulargewicht dieser Dicarbonsäureverbindung („Normalsäure") ist etwa doppelt so groß wie das der Deka-Methylen-Dicarbonsäure. In vitro zeigen nur Bernsteinsäure, Korksäure und die Deka-Methylen-Dicarbonsäure carcinolytische Eigenschaften; ihr cytolytisches Vermögen nimmt mit dem Gehalt an unpaarigen C_2H_4-Gruppen zu.

Kaminer und Morgenstern gewannen aus der Thymusdrüse stark wirksame carcinolytische Substanzen. Da beim Säugling das carcinolytische Vermögen des Serums am größten ist, mit der Pubertät abnimmt und im Alter fast völlig verschwindet, nehmen die Autoren an, daß ein Zusammenhang zwischen der Funktion der Thymusdrüse und dem carcinolytischen Vermögen des Serums bestehe.

Als wirksame Substanz des Carcinomserums, die Carcinomzellen vor Auflösung schützt („Schutzsäure"), nehmen Freund und Kaminer eine Verbindung zwischen einer ätherlöslichen ungesättigten Fettsäure aus der Reihe der Dicarbonsäuren und einem kohlenhydratreichen Nucleoglobulin, das in Soda löslich ist, an. Versuche über die Schutzwirkung verschiedener Fettsäuren ergaben, daß dies nur bei solchen Fettsäuren vorhanden war, die zwei nahestehende Carboxylgruppen enthielten. Sie fanden solche bei der Mallein-, der Citracon- und der Itaconsäure, während es bei den Isomeren der Fumar- und der Mesacon säure fehlte.

Normaler Darminhalt soll nach ihren Angaben Carcinomzellen auflösen, während umgekehrt der Darminhalt Carcinomatöser normales Globulin so beeinflussen soll, daß es Carcinomzellen vor Auflösung schützt. Schließlich fanden sie noch, daß toxisch wirkende Röntgenbestrahlung und chronische Entzündungsprozesse das normalerweise in der Haut vorhandene carcinolytische Vermögen aufheben.

Sie schließen daraus, daß die lokale Disposition zur Krebserkrankung in dem Verlust eines normalen Lipoides an der betreffenden Stelle entstehe, während eine allgemeine Disposition zur Krebserkrankung durch das Entstehen eines pathologischen Lipoids zustande kommt. Diese chemischen Analysen sowie

die daraus gezogenen hypothetischen Schlüsse harren noch der Nachprüfung. In diesem Zusammenhang seien die Versuche von Hirschfeld erwähnt, aus denen hervorgeht, daß bei vorheriger Behandlung von Impftumoren mit Normalserum eine Schädigung der Tumorzellen eintritt. Auch die Angaben von Erdmann, daß bei Reimplantation von Tumorzellen, die außerhalb des Organismus weitergezüchtet wurden, nur nach deren Züchtung in Tumorplasma Impftumoren entstanden, lassen sich in diesem Sinne verwerten. Es widerspricht allerdings den Freund-Kaminerschen Anschauungen, daß bei Zusammenbringen von Normalplasma und lebenden Krebszellen eine Züchtung in vitro möglich war, also auf jeden Fall sicher keine Cytolyse auftrat. Jedoch verhielten sich diese in Normalplasma gezüchteten Tumorzellen wie andere Gewebszellen, die zwar in vitro unbegrenztes Wachstum zeigen, aber nach Überimpfung in den Körper rasch zugrunde gehen.

Vielleicht ist die Gewebskultur, deren Technik in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht hat, berufen, einige Aufklärung auch auf diesem Gebiete zu bringen.

XVIII. Antitrypsinreaktion.

Während bei den cytolytischen Versuchen gegen die Krebszellen selbst gerichtete Stoffe im Serum gesucht wurden, gingen andere Bemühungen dahin, im Serum Stoffe zu finden, die gegen bestimmte aus den Tumorzellen in den Kreislauf gelangende Fermente gerichtet seien. Einer dieser Versuche ist die Bestimmung des Antitrypsintiters im Serum zur Differentialdiagnose maligner Tumoren. Fußend auf den Untersuchungen von Müller, Jochmann, Wiens u. a. empfahl zuerst Brieger diese Methode. In der Modifikation von Marcus wird sie folgendermaßen ausgeführt:

Je eine Öse Blut (oder Blutserum) wird mit 1, 2, 3, 4 usw. Ösen einer Glycerin-Trypsinlösung versetzt, die Mischung auf Löfflerplatten gebracht und die verdauende Wirkung nach 5stündiger Bebrütung bei 37° abgelesen. Die Glycerin-Trypsinlösung wird folgendermaßen hergestellt: 0,1 g Trypsin wird mit 5 ccm Glycerin und 5 ccm destilliertem Wasser gut durchgeschüttelt, dann eine halbe Stunde bei 55° in den Brutofen gestellt und nach nochmaligem Schütteln filtriert. Der Titer für Normalblut ist 1 : 1.

Genauer ist die nach den Angaben von Fuld und Groß ausgearbeitete Caseinmethode. In der Modifikation durch v. Bergmann und Meyer, mit kleinen Änderungen durch Weil, wird sie folgendermaßen ausgeführt:

Erforderliche Lösungen. 1. Caseinlösung: 0,5 g Casein werden unter Erhitzen in 50 ccm $n/_{10}$-Natronlauge gelöst, mit $n/_{10}$-Salzsäure gegen Lackmus neutralisiert und mit 0,85%iger Kochsalzlösung auf 250 ccm gebracht. 2. Essigsäurelösung: 5 ccm Eisessig werden mit 45 ccm absolutem Alkohol und 50 ccm destilliertem Wasser versetzt. 3. Trypsinlösung: 0,1 g Trypsin. sicc. (Grübler) werden in 10 ccm 0,85%iger Kochsalzlösung gelöst und unter Zusatz von 0,1 ccm Normalsodalösung mit 0,85%iger Kochsalzlösung aufs 10fache verdünnt.

Im **Vorversuch** wird die Trypsinlösung auf ihre Wirksamkeit geprüft, indem steigende Mengen (0,1—0,7 ccm) der Trypsinlösung mit 0,85%iger Kochsalzlösung auf 4 ccm aufgefüllt und dann nach guter Mischung mit 2 ccm Caseinlösung eine halbe Stunde bei 37° bebrütet werden. Es werden dann sofort 5 Tropfen der Essigsäurelösung zugegeben und nach 3 Minuten die Trübung abgelesen. Normalerweise liegt diese zwischen 0,4 und 0,5 ccm.

Hauptversuch. In neun Reagensgläser zunächst je 0,5 ccm einer 2%igen Serumverdünnung in physiologische Kochsalzlösung gebracht und steigende Mengen (0,4 bis 1,2 ccm) Trypsinlösung zugegeben; dann werden die Mischungen mit physiologischer

Kochsalzlösung auf 4 ccm aufgefüllt, darauf nach Zugabe von 2 ccm Caseinlösung und guter Mischung eine halbe Stunde bei 37° bebrütet. Ansäuerung und Ablesung wie im Vorversuch. Den antitryptischen Index bestimmt man nach Jakob so, daß man die Trypsinmenge, bei der im Hauptversuch noch eben leichte Trübung auftritt, vermindert um die im Vorversuch ermittelte total verdauende Dosis des Trypsins, durch diese Dosis dividiert und das Ganze mit 100 multipliziert.

Prinzipiell ergeben die beiden Methoden ähnliche Resultate; auf die verschiedenen kleinen Modifikationen, mit denen einzelne Nachuntersucher gearbeitet haben, soll hier im einzelnen nicht eingegangen werden. In den ersten Jahren nach den Veröffentlichungen von Brieger und seinen Schülern wurde die Methode von zahlreichen Autoren nachgeprüft (Behne, v. Bergmann und seine Mitarbeiter, Braunstein, Citronblatt, Eisner, v. d. Heide und Kroesing, Herzfeld, Hort, Jakob, Katzenbogen, Landois, Meyer, Orczag und Barcza, Pincuß, Ranzi, Schorlemer und Selter, Torday, Waelli, Weil, Weinberg).

Die Ergebnisse stimmen darin überein, daß zwar der Antitrypsingehalt des Serums Krebskranker in 80—95% der Fälle erhöht gefunden wurde, aber diese Erhöhung tritt auch bei zahlreichen anderen Prozessen, die mit starkem Eiweißzerfall oder Leukocytose einhergehen, auf, so z. B. bei Pneumonie (Bittorf). Brieger selbst hatte schon darauf hingewiesen, daß bei Basedowscher Krankheit der Antitrypsingehalt des Serums mit großer Regelmäßigkeit erhöht ist. Bei einfacher Nephritis sind die Werte normal, nur bei Urämie erhöht (Weil). Bei Diabetes mellitus ist der Antitrypsingehalt des Blutes wechselnd (Neisser und Königsfeld). Besonders hohe Werte wurden bei schwerer Phthise gefunden (Behne, Brieger, Herzfeld, Jakob, Meyer, Waelli, Weil u. a.). Die in der Literatur viel erörterte Brauchbarkeit der Antitrypsinreaktion zur Frühdiagnose der Schwangerschaft interessiert hier nur insofern, als sie mit zur Aufklärung des Wesens der Reaktion beitragen kann (s. a. Becker, Thaler). Zum Teil wurde schon zu Beginn der Gravidität (Graefenberg), teils vom 3. Monat ab (Franz, Jochmann, Heinemann, Rosenthal, Schlenderowitsch, Weil) eine immer mehr zunehmende Steigerung des Antitrypsintiters gefunden. Diese Autoren halten daher die Reaktion, wenn auch mit Vorsicht, für die Schwangerschaftsdiagnose für brauchbar, während v. d. Heide und Kroesing ihre differentialdiagnostische Bedeutung nur gering einschätzen.

Bei Lues wurde von einem Teil der Autoren (Fürstenberg und Trebing, Citronblatt, Bergmann und Meyer, Kawishima, Meyer, Stuempke, Weil) ein erhöhter Antitrypsingehalt bei der Mehrzahl der Fälle gefunden, dagegen konnten Golla sowie Herzfeld und Klinger keinen sicheren Unterschied gegenüber den nichtluischen Sera feststellen. Bei Dementia praecox geben Pfeiffer und De Crinis einen erhöhten Antitrypsintiter an.

Brieger, Braunstein, Carpi, Fuerst, Herzfeld, Klug, Trebing, Wiens fassen die Erhöhung des Antitrypsins im Serum als eine Kachexiereaktion auf. Sie nehmen an, daß diese durch das Freiwerden von proteolytischen Fermenten beim Zellzerfall zustande komme. Landois und zahlreiche andere Autoren nehmen an, daß die Vermehrung des Antifermentes vor allem auf den Zerfall der Leukocyten zurückzuführen sei. Dafür spräche sowohl der Parallelismus zwischen Leukocytose und antitryptischem Titer, wie auch die Erhöhung des Antitrypsins im Serum nach Bestrahlung mit der Quarzlampe, die gleichfalls

zusammen mit der Leukocytose auftritt (Königsfeld). Auch nach Röntgenbestrahlung maligner Tumoren beobachtet man Erhöhung des antitryptischen Titers (Wilbouchevitch). Ambard nahm an, daß der Antitrypsingehalt des Serums im Zusammenhang mit der Trypsinsekretion des Pankreas stehe, jedoch erscheint diese Annahme nicht genügend gestützt. Nach Zufuhr von Trypsin ist nach Bergmann der Antitrypsintiter des Blutes erhöht. Die älteren Untersucher nahmen zum Teil an, daß die Antitrypsine als echte Antikörper aufzufassen seien (vgl. v. Dungern, Chierolanza, Mandelbaum), die neueren lehnen dies allgemein ab (z. B. Kirchheim).

Über die chemische Natur des Antitrypsins gehen die Meinungen der einzelnen Autoren auseinander. Schwarz nahm an, daß das Antitrypsin eine Funktion der Lipoid-Eiweißverbindungen sei. Nach Marcus ist das Antitrypsin haupsächlich an die Fibrinfraktion des Serums gebunden. Nach den neueren Untersuchungen von Rusznyák und seinen Mitarbeitern sind zwar die Antitrypsine Kolloide und filtrieren nicht durch Ultrafilter, jedoch sind es weder Fettkörper noch Eiweißverbindungen. Die Antitrypsine beim Carcinom sind sehr thermolabil.

Zasammenfassend können wir also feststellen, daß die Erhöhung des Antitrypsins im Serum mit der Krebskrankheit nur in mittelbarem Zusammenhang steht. Sie tritt vor allem bei Kranken mit zerfallenden Tumoren oder mit Krebskachexie auf, dagegen fehlt sie bei einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz der Krebskranken, sowie auch bei Tieren mit Impftumoren (Launoy). Der diagnostische Wert der Antitrypsinreaktion ist daher nur ein beschränkter, allenfalls spricht eine negative Reaktion gegen einen malignen Tumor. Auch ihre prognostische Bedeutung ist gering, da der antitryptische Titer nach operativer Entfernung von malignen Tumoren auch in den Fällen zunächst zur Norm sinkt, in denen später auftretende Metastasen zeigen, daß eine Totalexstirpation nicht gelungen war (Brieger). Unter Umständen kann man jedoch das Auftreten von Rezidiven an einem Ansteigen des antitryptischen Titers im Blute erkennen.

XIX. Abderhalden-Reaktion.

Von der Hypothese ausgehend, daß der Organismus gegen die einzelnen Organeiweißstoffe spezifische, nur gegen diese gerichtete Stoffe erzeuge, hat Abderhalden Methoden zu deren Nachweis auszubauen versucht. Prinzipiell unterscheidet sich die zur Krebsdiagnostik angegebene Methode nicht von den anderen zum Nachweis gegen bestimmte Substrate mit zellspezifischem Bau eingestellter Fermente ausgearbeiteten Methoden.

Die Fermentwirkung wird durch das Auftreten von Eiweißabbauprodukten nachgewiesen. Auf die genauere Technik dieser in der praktischen Ausführung außerordentlich schwierigen und mit zahlreichen Fehlerquellen behafteten Reaktion soll hier nicht im einzelnen eingegangen werden. Das Wesentlichste der Methode besteht darin, daß das zu untersuchende Eiweiß, in unserem Falle das Eiweiß von malignen Tumoren, von den Abbauprodukten durch wiederholtes Auskochen und Auswaschen befreit wird, bis das Waschwasser keine Ninhydrinreaktion mehr gibt. Dann wird eine abgewogene Menge dieses Eiweißpulvers mit dem zu untersuchenden Serum zusammengebracht und nach 24stündiger Bebrütung durch besondere Dialysierschläuche dialysiert. Tritt in der Außenflüssigkeit nach Zusatz von Ninhydrinreagenzien eine Blaufärbung auf, so ist die Reaktion als positiv anzusehen.

Hirsch suchte die Reaktion durch Verwendung eines Interferometers zu verbessern und zu vereinfachen. Mittels dieses Apparats werden die Verschiebungen nachgewiesen, die nach Zusatz von Serum zu einer abgewogenen Menge Eiweißsubstrat nach 24stündiger Bebrütung auftreten.

Pregl und De Crinis sowie De Crinis und Mahnert gaben eine Methode an, die es erlaubt, die durch den Abbau von Substrateiweiß entstehenden Veränderungen refraktometrisch in kleinsten Serummengen festzustellen.

Bald nach den Veröffentlichungen von Abderhalden ist eine große Anzahl von Arbeiten erschienen, die sich mit den theoretischen Grundlagen seiner Hypothese aneinandersetzten und die die praktische differentialdiagnostische Brauchbarkeit der von ihm angegebenen Methode prüften. Zu einem großen Teil beschäftigen sich diese Arbeiten mit der Frage der Frühdiagnose der Schwangerschaft, der Differentialdiagnose innersekretorischer Erkrankungen und anderen hier nicht interessierenden Gebieten. Von den Autoren, die sich hauptsächlich mit der Nachprüfung der Abderhaldenreaktion bei malignen Tumoren beschäftigt haben, seien genannt: Blachstein, Allmann, Ankner, Epstein, Erpicum, Engelhorn, Frank und Heimann, Fränkel, Fried, Halpern, Gobarow, Guggenheimer und Cytronberg, Heimann und Fritsch, Hippel, Hossy und Herzog, Jonas, Marcus, Mayer, Meyer, Lindig, Lowy, Ludke, Lyczkowski, Oeller und Stephan, Parsamow, Piorkowski, Tiessenhausen, Walter, Schumkowa-Trebina, Zacherl.

Die Ergebnisse der einzelnen Nachuntersucher weichen erheblich voneinander ab. Bei der Schwierigkeit der Methodik und der wechselnden Zusammensetzung des biologischen Materials sind solche weitgehenden Differenzen leicht zu erklären. Allerdings macht dies von vornherein eine praktische Anwendung der Methode unmöglich. Ein Teil der Untersucher hat einen verhältnismäßig hohen Prozentsatz, andere dagegen nur sehr viel weniger positive Resultate bei malignen Tumoren erhalten. Die Zahl der Kontrolluntersuchungen bei Nichtkrebskranken, aber an anderen Krankheiten leidenden Personen sind verhältnismäßig gering. Übereinstimmung besteht darin, daß häufig das Placentarblut (Kraus und v. Graff), sowie das Fötalserum (Kraus) sich ebenso verhält wie Carcinomserum. Zu völlig entgegengesetzten Resultaten kamen Herzfeld und Klinger. Sie fanden bei der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Sera Krebskranker ein verringertes Abbauvermögen gegenüber Carcinomeiweiß. Sie fanden fernerhin, daß mit zunehmendem Alter, besonders auch jenseits des 60. Lebensjahres das Abbauvermögen des Serums sicher krebsfreier Personen stark herabgesetzt war. Diese Befunde stehen in einer gewissen Analogie zu den bei der cytolytischen Reaktion erhaltenen Ergebnissen.

Mangels eigener Erfahrungen ist mir eine kritische Stellungnahme zu den sich widersprechenden Literaturangaben nicht möglich. Immerhin muß betont werden, daß nach den bisher vorliegenden Untersuchungen kein auch nur einigermaßen stichhaltiger Beweis erbracht worden ist, daß im Serum Tumorkranker spezifische nur gegen diesen Tumor gerichtete Fermente kreisen. So fanden Doerr und Berger, daß die Reaktion zwischen Eiweißantigen und präcipitierendem Immunserum in der ersten, bis zur Flockung reichenden Phase die Refraktion bei Untersuchung mittels Interferometers nicht ändert.

Auch die neue vereinfachte Abderhaldenreaktion hat diesen Nachweis nicht erbracht; nach Sachs sind die mit dieser Methode erhaltenen Trübungen auf bakterielle Verunreinigung zurückzuführen. Im übrigen bestehen wahrscheinlich enge Zusammenhänge zwischen der cytolytischen Reaktion und der Abderhaldenreaktion. Es kann deshalb auf das bereits dort Ausgeführte verwiesen werden.

XX. Intracutanreaktionen.

Abderhalden hatte zu therapeutischen Zwecken Sera von mit Carcinomen vorbehandelten Pferden empfohlen. Diese sollen nach seiner Theorie besonders reich an Abwehrfermenten sein und so eine heilende Wirkung ausüben. Bei der Anwendung dieses Serums wurde zwar manchmal, wie überhaupt nach therapeutischer parenteraler Zufuhr von Proteinkörpern, ein Erfolg bei Krebskranken beobachtet, doch wurde auch eine Anzahl von Todesfällen nach Injektionen dieses anscheinend stark toxisch wirkenden „Anti"-Serums beobachtet. Neben einer starken Allgemeinreaktion trat auch in der Umgebung der Injektionsstelle bei Krebskranken häufig eine starke Lokalreaktion auf. Diese Beobachtung veranlaßte Boyksen, eine Intracutanprobe mit diesem Serum auszuarbeiten.

Technik. Das Serum von mit menschlichem Adenocarcinomen vorbehandelten Pferden (hergestellt durch Baeyer - Leverkusen) wird intracutan so eingespritzt, daß eine etwa 1 cm breite Quaddel entsteht. Bei positivem Ausfall bildet sich nach etwa 6 Stunden ein intensiv entzündeter Hof mit kleinen Hautblutungen; bei stark positiver Reaktion können sogar Nektrotisierungen auftreten. Bei negativem Ausfall dagegen verschwindet die ursprüngliche leichte Hautreizung bald.

Die Nachprüfung dieser Intracutanprobe ergab zunächst infolge der ungleichmäßigen Wirkung der einzelnen Sera recht verschiedene Resultate. Mit einigen durch Vorbehandlung mit menschlichen Adenocarcinomen des Intestinaltractus gewonnenen Seren wurden zwar bei einem hohen Prozentsatz der Träger solcher Carcinome deutlich positive Resultate erhalten, doch wurden auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen, unter anderen auch bei benignen Erkrankungen des Magendarmkanals, positive Ergebnisse beobachtet. Andere Sera waren weit weniger wirksam. Mit den durch Injektion von Uteruscarcinomen hergestellten Pferdesera sowie den gleichfalls zur intracutanen Diagnostik hergestellten Tumorspaltprodukten wurde nur in seltenen Fällen überhaupt ein positiver Ausschlag erzielt. Die Mehrzahl der Nachuntersucher lehnt eine differentialdiagnostische Bedeutung der Intracutanprobe ab (Eggers, Budde, Drügg), andere (Calasso, Harke, Wiegand, Sulger, Vorschütz) sprechen der Methode einen bedingten Wert zu. Eigene Nachuntersuchungen hatten folgendes Ergebnis: Stark positive Reaktionen wurden bei 2 von 20 untersuchten Adenocarcinomen des Magendarmkanals beobachtet. Positive im ganzen bei etwa 50% der untersuchten Adenocarcinome. Bei Nichttumorkranken traten positive Ausschläge auf: bei einigen fieberhaften Erkrankungen, besonders solchen mit hämorrhagischer Diathese, bei einigen Lebercirrhosen und anderen. Mit den durch Injektion von Uteruscarcinomen gewonnenen Seren und von Tumorspaltprodukten erhielt ich überhaupt keine positiven Ergebnisse. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang eine auch schon von einem Teil der oben genannten Autoren gemachte Beobachtung, daß sich manchmal bei negativ

reagierenden Fällen 5—8 Tage nach der Injektion an der Injektionsstelle ein Serumexanthem zeigte.

Hier seien die Untersuchungen von Hoffgaard angeführt, nach denen manchmal nach subcutaner Injektion dieser Sera bei Carcinomkranken eine Senkungsbeschleunigung der Erythrocyten auftritt.

Versuche, mittels der Komplementablenkungsreaktion spezifische Stoffe in den zur Intracutanreaktion verwendeten Seren nachzuweisen, verliefen ergebnislos (Calasso).

Mertens verwendete von der Vorstellung ausgehend, daß bei der Bestrahlung von Carcinomen Stoffe von Antigencharakter in die Blutbahn gelangen, Serum bestrahlter Carcinomkranker zur intracutanen Diagnostik. Hoff prüfte die Reaktion nach unter Einführung neuer Kontrollimpfungen. Als positive Reaktion wurde ein violetter Fleck an der Impfstelle angesehen. Von 26 Krebskranken erhielt er bei 23 positive Resultate. Es sollen dabei auch besondere charakteristische histologische Veränderungen an der Impfstelle auftreten. Erst weitere Nachprüfungen werden ein Urteil über diese Intracutanreaktion ermöglichen.

XXI. Albumin-A-Reaktion.

Von einem großen Teil der bisher besprochenen Reaktionen ließ es sich nachweisen, daß der positive Ausfall auf einer Verschiebung der Serum-Eiweißkörper von der fein dispersen hydrophilen nach der grob dispersen hydrophoben Seite beruht. Die besten Resultate wurden dann erhalten, wenn nicht die Vermehrung des Globulins oder die Verschiebung des Verhältnisses Albumin : Globulin das positive Ergebnis bedingte, sondern wenn dieses durch eine absolute Verminderung der Albumine bedingt war. Bei der Flockungs-Trübungs-Reaktion war bereits der Einfluß der Globuline nur gering. Ihre völlige Ausschaltung ließ sich dadurch erzielen, daß die Globuline vor Anstellung der Reaktion mittels Halbsättigung durch Ammonsulfat ausgefällt wurden. Eine weitere Verbesserung erschien nur möglich, wenn sich auch noch innerhalb der Albuminfraktion Verschiedenheiten nachweisen ließen. Nun hatte ich schon vor längerer Zeit beobachtet, daß die Enteiweißung von Normalseren erheblich schwieriger ist als die von Krebsseren, während umgekehrt die völlige Enteiweißung wäßriger Carcinomextrakte nicht selten erhebliche Schwierigkeiten macht. Bei der Bestimmung der oberen Fällungsgrenze der Eiweißkörper ergab sich, daß diese bei Normalserum und Carcinomextrakten erheblich höher lagen als bei Krebsserum. Auf Grund dieser und anderer Beobachtungen arbeitete ich nun folgende Methode aus:

Erforderliche Utensilien und Lösungen.

1. Filterblättchen, wie sie zur Bangschen Blutzuckerbestimmung benutzt werden (Schleicher und Schüll, 25 × 15 mm).
2. Kleine Pinzette mit Hornspitze.
3. Kleine, nicht oxydierende Klammern zum Aufhängen der Blättchen.
4. Kurze, etwa 6 cm lange und 20 mm breite Reagensgläser.
5. Wasserbad mit passendem Einsatz für die Reagensgläser.
6. Pipette (entweder 6,5 ccm Vollpipette oder 10 ccm Stangenpipette).

7. Ammonsulfatlösung. Diese wird aus analysenreinem, bei einer Temperatur von unter 100° getrocknetem Ammonsulfat (Merck) hergestellt, indem eine genau abgewogene Menge (z. B. 372 g für 1000 ccm) im Meßkolben aufgelöst und dann mit destilliertem Wasser bis zur Marke aufgefüllt wird. Die meist vorhandenen kleinen Verunreinigungen werden durch Filtration entfernt. Die Lösung muß genau 3,720 g Ammonsulfat in 10 ccm enthalten, was eventuell durch Trockenbestimmung nachzukontrollieren ist. Die Wasserstoffionenkonzentration (p_H) der Lösung beträgt etwa 5,9 (Indikatoren-Methode). In Glasstöpselflasche aufbewahrt ist diese Lösung bei Zimmertemperatur unbegrenzt haltbar.

Methodik. 3 frei fallende Bluttropfen (etwa 120 mg) werden nach Einstich in das mit Äther gereinigte Ohrläppchen auf dem mit der Pinzette angefaßten Blättchen so aufgefangen, daß der obere Teil des Blättchens (etwa 4 mm) frei von Blut bleibt. Alle Bestimmungen sind als Doppelbestimmungen auszuführen. Die Verteilung des Blutes auf die Blättchen wird durch leichtes Aneinanderreiben derselben gefördert. Die Blättchen werden dann an den Klammern frei zum Trocknen aufgehängt. Den richtigen Zeitpunkt erkennt man daran, daß die Blättchen im auffallenden Licht nicht mehr glänzen und daß eben eine gelbliche Verfärbung des Hämoglobins eintritt. Es sind dazu bei mittlerer Luftfeuchtigkeit und 20° C Zimmertemperatur etwa 25 Minuten erforderlich. Inzwischen wird in die Reagensgläser je 6,5 ccm der 37,2 gewichtsprozentigen Ammonsulfatlösung pipettiert und diese im Wasserbad auf 26° C vorgewärmt. Es werden dann die Blättchen hineingebracht und 10 Minuten lang bei 26° extrahiert. Nach der Extraktion müssen die Lösungen noch völlig wasserklar sein, besonders darf keine gelbliche Verfärbung auftreten. Nach Herausnahme der Blättchen wird das Wasserbad zum einmaligen Aufkochen erhitzt oder besser das Gestell mit den Gläsern 2 Minuten lang in ein kochendes Wasserbad gebracht, die Gläser herausgenommen und die Trübung abgelesen. Bei durchfallendem Licht erscheint die Trübung verhältnismäßig gering, bei Betrachtung im auffallenden Licht tritt sie deutlicher hervor. Die für das Reaktionsergebnis gewählten Bezeichnungen sind nur als relative aufzufassen:

Stark trüb und trüb	= negativ.
Mittel trüb	= schwach positiv.
Schwach trüb	= positiv.
Opalescent bis klar	= stark positiv.

Diese Methode erlaubt zunächst nur eine — für diagnostische Zwecke ausreichende — grobe Schätzung des Gehaltes an Albumin im Blut. Die Versuche zur Herstellung einer Apparatur zur quantitativen Ablesung sind noch nicht völlig abgeschlossen[1]). Hirsch hat zu diesem Zweck zwei Henlesche Zylinder empfohlen, von denen der eine mit einer Vergleichslösung (1 Teil Liquor alum. acetic. und 20 Teile Spiritus) gefüllt wird. Meine bisherigen Ergebnisse mit dieser Reaktion sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Aus Tabelle 4 ergibt sich, daß bei der großen Mehrzahl der Tumoren nur eine schwache Trübung oder Opalescenz auftrat, nur in einigen Fällen war eine mittlere Trübung vorhanden. Auch die Sarkome reagierten sämtlich positiv mit einer Ausnahme. Es handelte sich dabei um einen Mann mit einem etwa hühnereigroßen Riesenzellensarkom des Gehirns. Diese Ausnahme erscheint deshalb bemerkenswert, weil auch das Ölsäurebindungsvermögen des Serums bei Gehirnsarkomen häufig keine oder nur eine geringe Veränderung gegenüber dem Normalserum zeigt. Unmittelbar nach Eingriffen an malignen Tumoren (Operation, Kauterisation, Bestrahlung) nimmt häufig die Trübung bei der Albumin-A-Reaktion zu. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß infolge Schädigung der Gefäßwände Albumin A aus dem Tumor in die Blutbahn tritt. Über die Frage, wie

[1]) Anm. bei der Korrektur: Z. Zt. lasse ich bei der Firma Franz Hugershoff in Leipzig einen Apparat zur quantitativen Bestimmung des Albumin-A herstellen.

weit ein Negativwerden und Negativbleiben der Albumin-A-Reaktion nach Behandlung eines malignen Tumors sich für die Prognose verwerten läßt, kann bei der verhältnismäßig kleinen Zahl der Fälle und der kurzen Beobachtungszeit noch kein Urteil abgegeben werden.

Bei Magengeschwüren wurden immer negative Reaktionen erhalten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Nahrungsaufnahme, vor allem die Aufnahme von Eiweiß, nicht zu sehr behindert sein darf. Es kann sonst z. B. bei stenosierendem Ulcus des Pylorus zu Hungererscheinungen kommen (vgl. Nr. 26). Luische Infektion (Nr. 3) hat auf den Ausfall der Reaktion keinen Einfluß. Auch bei Nieren- und Herzkrankheiten tritt immer noch deutliche Trübung auf. Zwar kann diese bei bestehender starker Hydrämie etwas gegenüber der Norm vermindert sein, jedoch entstehen aus dieser Verminderung noch keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten. Bei Diabetes mellitus ist gleichfalls die Trübung meist etwas vermindert (Nr. 16), jedoch tritt nur mittlere oder schwache Trübung in solchen Fällen auf, bei denen längere Zeit eiweißarme Diät gegeben wurde (vgl. Nr. 26). Bei benignen Tumoren ist die Reaktion im allgemeinen negativ. Die positive Reaktion in einem Fall betraf ein Fibroadenom des Gesichts. Dieses Fibroadenom war nach operativer Entfernung bald rezidiviert und hatte in kurzer Zeit fast eine ganze Gesichtshälfte eingenommen. Trotzdem die histologische Untersuchung keine maligne Entartung nachweisen konnte, hat es sich doch in biologischer Hinsicht ähnlich wie eine maligne Geschwulst verhalten. Ferner sind Blutungen bei benignen Geschwülsten, vor allem bei Myomen des Uterus zu beachten. Es kann nach starken Blutungen aus solchen Geschwülsten, wie auch sonst nach erheblichen Blutverlusten, die Reaktion positiv werden. Sind vor Entnahme des Blutes bei einem Fall stärkere Blutungen beobachtet worden, so kann hierbei nur das negative Ergebnis differentialdiagnostisch verwertet werden. In der Gravidität habe ich bisher nur positive oder zweifelhafte Ergebnisse erhalten. Eine erhebliche Albuminverminderung ließ sich schon im zweiten Monat der Gravidität feststellen, so daß unter Umständen sich die Reaktion auch zur Frühdiagnose der Gravidität verwerten ließe.

Bei Erkrankungen der Leber scheint der Ausfall der Reaktion mit dem Grade der Leberschädigung in Zusammenhang zu stehen. Bei schweren Lebercirrhosen sowie akuter gelber Leberatrophie wurden stark positive Resultate erhalten. Bei Icterus simplex war die Reaktion immer negativ. Bei perniziöser Anämie tritt meistens eine deutliche Trübung auf, auch in den Fällen, in denen Hämoglobin und Zahl der Erythrocyten sehr stark vermindert ist. Eine positive Reaktion erhielt ich bisher nur in einem Fall, bei dem gleichzeitig erhebliche Darmblutungen auftraten (Nr. 26). Bei Leukämie (Nr. 21) war die Reaktion im allgemeinen negativ. Die in der Literatur häufig erörterte Frage, wieweit bestimmte Formen der Leukämien den malignen Tumoren zuzurechnen sind, hat bei der Beurteilung des Reaktionsausfalles deswegen wenig Interesse, weil ja die exzessiv wachsenden Zellen im untersuchten Blut selbst vorhanden sind. Nur getrennte Untersuchungen von Serum und Blutkörperchen könnten zeigen, ob die Veränderungen des Serums in bezug auf den Gehalt an Albumin A bei Leukämien und bei malignen Tumoren ähnlich sind. Bezeichnenderweise war der eine positiv reagierende Fall eine aplastische Leukämie.

Tabelle 4. Albumin-A-Reaktion bei

I. malignen Tumoren.

L. Nr.	Krankheit	Stark trüb	Trüb	Mittel trüb	Schwach trüb	Opalescent	Zusammen
	Carcinome an						
1	Intestinaltractus	—	—	5	15	31	51
2	Leber	—	—	—	2	3	5
3	Blase und Niere	—	—	—	2	2	4
4	Mamma	—	—	—	3	1	4
5	Genitale	—	—	2	9	17	28
6	Lunge und Mediastinum	—	—	—	4	—	4
7	Gesicht	—	—	—	1	2	3
8	Sarkome	—	1	—	—	4	5
9	Sonstige maligne Tumoren	—	—	—	1	1	2
10	Behandelte maligne Tumoren	1	5	8	4	1	19
							125
	II. sonstigen Krankheiten.						
11	Normal	8	—	—	—	—	8
12	Ulcus ventriculi oder duodeni	8	7	—	—	—	15
13	Lues	4	9	—	—	—	13
14	Nierenkrankheiten	3	5	—	—	—	8
15	Herzkrankheiten	8	9	—	—	—	17
16	Diabetes mellitus	2	10	—	—	—	12
17	Benigne Tumoren	4	5	—	—	1	10
18	Gravidität	—	—	4	—	1	5
19	Leberkrankheiten	6	3	6	3	2	20
20	Perniziöse Anämie	3	2	1	—	—	6
21	Leukämie	1	1	1	1	—	4
22	Sonstige nicht fiebernde Erkrankungen	60	49	—	—	—	109
23	Tuberkulose	7	26	—	—	—	33
24	Infektiöse Prozesse (einschließlich Tuberkulose) mit starker Anorexie und Anämie oder Blutung	—	—	20	12	4	36
25	Sonstige infektiöse oder stark eitrige Prozesse	23	32	—	—	—	55
26	Hunger oder chronisch eiweißarme Diät	—	—	8	1	1	10
27	Hodgkin	—	1	3	—	—	4
							365

Bei allen sonstigen, nicht fiebernden Erkrankungen (Nr. 22) war die Reaktion negativ. Bei Tuberkulose (Nr. 23) war zwar in der Mehrzahl der Fälle, vor allem den schwereren, eine Albuminverminderung nachweisbar. Starke Albuminverminderung trat jedoch bei Tuberkulose, wie bei sonstigen infektiösen Prozessen, nur in den Fällen auf (Nr. 24), bei denen gleichzeitig starke Anämie und Anorexie bestand, oder bei denen eine größere Blutung (Hämoptoe) unmittelbar vorausgegangen war. Unter Nr. 24 sind die anderen, größtenteils schon oben erwähnten Fälle von starken Blutungen bei anderen pathologischen Prozessen mit aufgeführt. Bei Hunger oder länger durchgeführter eiweißarmer Diät (Nr. 16) ließ sich immer eine deutliche Verminderung des Albumins A im Blut nachweisen. Bei wiederholter Untersuchung, z. B. in Fällen, bei denen

Tabelle 5. Übersicht über die Veränderungen der einzelnen Eiweißfraktionen und anderer für die zur Serodiagnostik maligner Tumoren angegebenen Methoden wichtiger Stoffe bei verschiedenen pathologischen Prozessen.

Krankheiten	Wasser	Gesamt-Eiweiß	Gesamt-Albumin	Albumin A	Globulin	Fibrino-Globulin	Eiweiß-abbau-produkte	Cholesterin	Hämolysine
1. Maligne Tumoren	meist vermehrt, manchmal vermindert	wechselnd	stark vermindert	sehr stark vermindert	wechselnd	häufig vermehrt	vermehrt, besonders bei Ulceration	vermindert, bei Leber-Ca. vermehrt	normal, bei Ulceration vermehrt
2. Gravidität	normal	schwankend	meist vermindert	stark vermindert	vermehrt	vermehrt	vermehrt	stark vermehrt	stark vermehrt
3. Eiweißunterernährung bzw. Hunger	vermehrt, manchmal vermindert	meist vermindert	stark vermindert	stark vermindert	wechselnd	meist vermehrt	wechselnd	stark vermindert	normal
4. Leberinsuffizienz	meist vermehrt	meist vermindert	vermindert	stark vermindert	meist vermehrt	vermindert	vermehrt	wechselnd	wechselnd
5. Hydrämie infolge Herz- oder Niereninsuffizienz	stark vermehrt	vermindert	stark vermindert	vermindert	normal	normal	meist vermehrt	wechselnd	normal
6. Nierenkrankheiten	häufig vermehrt	wechselnd	wechselnd	wechselnd	wechselnd	wechselnd, meist vermehrt	häufig vermehrt	meist vermehrt	wechselnd
7. Akute infektiöse Prozesse	vermehrt	vermindert	vermindert	normal	stark vermehrt	stark vermehrt	meist vermehrt	vermindert	sehr stark vermehrt
8. Chronische infektiöse Prozesse	stark vermehrt	vermindert	stark vermindert	vermindert	meist vermehrt	häufig vermehrt	vermehrt	stark vermindert	sehr stark vermehrt
9. Lues	normal	normal	normal	normal	häufig vermehrt	manchmal vermehrt	normal	häufig vermehrt	vermehrt
10. Tuberkulose	stark vermehrt	vermindert	stark vermindert	vermindert	meist vermehrt	meist vermehrt	vermehrt	stark vermindert	sehr stark vermehrt
11. Thyreotoxikose	vermehrt	vermindert	stark vermindert	?	vermehrt	vermehrt	vermehrt	normal	?

Tabelle 6. Die Ergebnisse der verschiedenen krebsdiagnostischen Methoden bei malignen Tumoren und anderen pathologischen Prozessen.

Krankheiten	Blutkörperchen-S. G.	Komplement-Ablenkung	Meiostagmin-R.	Botelho-R.	Flockungs-Trübungs-R.	Seifen-Hämolyse	Antitrypsin-R.	Cytolytische R.	Albumin-A-R.
1. Maligne Tumoren	+ bei kleinen Tumoren und starker Kachexie häufig —	bis 90% +	+	etwa 80% +	etwa 90% +	+	etwa 80% + sonst wie B.S.G.	50 bis 70% +	+
2. Gravidität	+	—	häufig +	?	meist —	—	+	+	+
3. Eiweißunterernährung bzw. Hunger	wechselnd	?	+	?	+	+	+		+
4. Leberinsuffizienz	+	häufig +	+	?	+	+	+	jenseits des 45. Jahres häufig +	+
5. Hydrämie infolge Herz- oder Niereninsuffizienz	wechselnd	—	?	?	+	+	—		—
6. Nierenkrankheiten	wechselnd	—	—	manchmal +	—	—	—	—	—
7. Akute infektiöse Prozesse	+	manchmal +	manchmal +	häufig +	manchmal +	+	manchmal +	soll bei Fieber nicht ausgeführt werden	—
8. Chronische infektiöse Prozesse	+	häufig +	häufig +	+	häufig +	+	häufig +		meist —
9. Lues	—	meist +	—	—	—	—	wechselnd	—	—
10. Tuberkulose	+	+	+	+	+	+	häufig +	„	meist —
11. Thyreotoxikose	+	manchmal +	+	?	?	?	+	—	?

+ Heißt Reaktion in der Stärke, wie sie für maligne Tumoren charakteristisch sein soll.

eine Gastroenterostomie angelegt worden war, ließ sich die fortschreitende Verarmung an Albumin A im Blut bei längerem Hunger etappenweise verfolgen. Schließlich sind noch unter Nr. 17 vier Fälle von Hodgkinscher Krankheit angeführt, bei denen dreimal das Reaktionsergebnis zweifelhaft und einmal negativ war.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich wohl der berechtigte Schluß ziehen, daß dem Albumin A eine besondere Bedeutung für das Wachstum und für die Ernährung zukommt. Im einzelnen wird dies erst noch im Tierexperiment nachgeprüft werden müssen. Die Untersuchungen über die chemischen und physikalischen Eigenschaften und über die einzelnen Bausteine des Albumins A sind noch nicht abgeschlossen.

Tabelle 7. Chronologische Übersicht über die wichtigsten differentialdiagnostischen Methoden.

Jahr	Autor	Prinzip der Reaktion
1902	Crile	Nachweis von Isolysinen.
1905	Kelling	Nachweis von Heterolysinen.
1910	Brieger	Quantitative Bestimmung des Antitrypsins.
1910	Freund und Kaminer	Cytolytische Reaktion. Zerstörung von Krebszellen durch Normalserum, Schutz durch Krebsserum.
1910	Ascoli und Izar	Meiostagminreaktion. Bestimmung der Oberflächenspannung nach Einwirken von Serum auf Antigene. Als Antigen werden ursprünglich Tumorextrakte, später Organextrakte, dann Fettsäuregemische und schließlich reine Ricinolsäure benutzt.
1912	v. Dungern	Nachweis der Komplementbindung. Antigen erst Tumorextrakte, später Erythrocytenextrakte.
1913	Abderhalden	Nachweis von Abwehrfermenten durch: 1. Ninhydrinreaktion, 2. Interferometer, 3. Refraktometer.
1914	Izar	Bestimmung des Fettsäurebindungsvermögens im Serum durch Hämolyse.
1919	Boyksen	Intracutanprobe mit Serum von mit Carcinomen vorbehandelten Pferden.
1920	Izar	Präcipitierende Meiostagminreaktion. Nachweis der Bindung erst des Fettsäuregemisches, später der Ricinolsäure durch optische Methode.
1921	Botelho	Fällungsreaktion mit Jod, Formaldehyd und Citronensäure.
1922	Kahn und Potthoff	Titration der Hemmung der Natrium-Oleathämolyse.
1923	Kahn	Flockungs-Trübungs-Reaktion. Quantitative Titration des Ölsäurebindungsvermögens mittels optischer Methode.
1924	Kahn	Albumin-A-Reaktion. Abschätzung der Menge des hydrophilsten Albumins.

Zusammenfassung.

Überblicken wir nochmals kurz das Wesentliche der im vorangehenden geschilderten Tatsachen:

Die hauptsächlichen Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung rasch wachsender, nicht zerfallener maligner Tumoren gegenüber normalem Körpergewebe sind folgende:

1. Der Wassergehalt ist vermehrt.
2. Der Gehalt an Kalium ist erhöht.

3. Mit Ausnahme von Mammacarcinomen enthalten Carcinome meist Glykogen.
4. Ihr zuckerspaltendes Vermögen ist gesteigert.
5. Die Albuminfraktion, besonders deren hydrophilster Anteil, ist gegenüber den anderen Eiweißfraktionen erheblich vermehrt.
6. Der Polarisationswiderstand von Carcinomgewebe ist sehr gering.

Die hauptsächlichsten Veränderungen im Blute Krebskranker sind folgende:

Bei der Krebskachexie wie bei anderen Kachexien ist

1. der Blutzuckergehalt erhöht,
2. der Phosphorsäuregehalt der Erythrocyten erhöht,
3. das Cholesterin meist vermindert,
4. die Eiweißabbauprodukte meist vermehrt;
5. die Albuminfraktion zeigt bei Krebskranken, bei chronisch Infektiösen, bei Leberkranken und in der Gravidität meist eine deutliche Verminderung;
6. die hydrophilste Albuminfraktion ist bei malignen Tumoren, in der Gravidität, bei Leberinsuffizienz und bei Eiweißhunger im Blut stark vermindert.

Diese Blutveränderungen lassen sich sowohl durch chemische wie durch besondere zur Differentialdiagnose maligner Tumoren ausgearbeitete Methoden nachweisen und im Rahmen der klinischen Untersuchung differentialdiagnostisch verwerten.

VII. Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose.

Von

S. Isaac-Frankfurt a. M.

Inhalt.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen.

Brugsch, Th.: Erkrankungen der Leber, in Kraus-Brugsch: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Berlin und Wien 1923.

Eppinger, H.: Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus in Kraus-Brugsch: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Berlin und Wien 1923.

— Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920.

Fischler, F.: Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1917.

Isaac, S.: Die Funktionsprüfung der Leber. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 25.

Lepehne, G.: Die Leberfunktionsprüfung, ihre Ergebnisse und ihre Methodik. Halle 1923.

— Funktionsprüfung der Leber in Funktionsprüfung innerer Organe. Berlin 1924.

Posselt: Moderne Leberdiagnostik in funktioneller und ätiologischer Beziehung. Med. Klinik 1908. S. 1140.

Retzlaff, K.: Über Prüfungsmethoden der Leberfunktion. Klin. Wochenschr. 1922. S. 850.

Ritter, A.: Die Bedeutung der Funktionsprüfung der Leber für die Chirurgie. Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. Bd. 17, S. 158. 1924.

Steiger, O.: Pathologie der Leberfunktionen und moderne funktionelle Prüfungsmethoden. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1914. S. 892.

Weintraud, W.: Die Krankheiten der Leber. v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. Berlin 1905.

Zu Abschnitt A.

Adler, A.: Über Urobilin I. Klin. Methode der quantitativen Urobilinbestimmung. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 309. 1922.

— Über Urobilin II. Die Urobilinurie des gesunden und kranken Menschen. Ebenda 140, S. 302. 1922.

— Zur Theorie der Urobilinogenie. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2505.

— Kritische Anwendung der Schlesingerschen Urobilinreaktion für klinische Zwecke. Ebenda 1922. S. 1787.

— Über fluorescierende Oxydationsprodukte des Bilirubins als Fehlerquelle bei dem üblichen Urobilinnachweis. Biochem. Zeitschr. Bd. 144. S. 64. 1924.

— und E. Meyer: Methode der quantitativen Schätzung des Bilirubingehaltes im Harn. Klin. Wochenschr. 1923. S. 258 u. Zentralbl. f. Gynäkol. 1924. Nr. 28.

— und M. Sachs: Über Urobilin IIIa. Die Urobilinausscheidung durch die Faeces nebst vergleichenden Untersuchungen über das Verhältnis zwischen Urobilinmengen des Harnes und Stuhles und dessen Verwertbarkeit als Leberfunktionsprüfung. Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, S. 370. 1923.

Adler, A. und M. Sachs: Über Urobilin IIIb. Die Urobilinausscheidung im Harn und Stuhl bei verschiedenartiger einseitiger Ernährung. Ebenda Bd. 31, S. 398. 1923.
– und G. Tützer: Ein Urobilinometer. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 29.
– und L. Goldschmidt-Schulhoff: Über das Vorkommen von Urobilin im Stuhl und Harn von Neugeborenen. Zentralbl. f. Gynäkol. 1924. Nr. 28.
Adler, Erich und L. Strauß: Beitrag zum Mechanismus der Bilirubinreaktion im Blutserum. I., II., III., IV. Mitteilung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 1. 1924.
— — Untersuchungen zum Mechanismus der Bilirubinreaktion im Serum bei Erkrankungen des Blutes und der Leber. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1922. S. 81.
Adlersberg D. und O. Porges: Über den Nachweis von Bilirubin und Urobilin in den Faeces mit Trichloressigsäure. Biochem. Zeitschr. Bd. 150, S. 348. 1924.
Barrenscheen, H. K. und O. Weltmann: Über fluorescierende Oxydationsprodukte des Bilirubins und deren Bedeutung als Fehlerquelle bei dem üblichen Urobilinnachweis. Biochem. Zeitschr. Bd. 140, S. 273. 1923.
Bergh, Hijmans van den: Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig und Leiden 1918.
– und Snapper: Die Farbstoffe des Bluteerums. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 540. 1913.
Beth, H.: Pathologie der Gallensekretion. I. Eine neue Methode zur quantitativen Schätzung der Gallensäuren im Duodenalsaft. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, S. 563. 1921.
Biscons et Rouzaud: De quelques modifications chimiques du sérum au cours des affections hépatigues. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 23, S. 422. 1922.
Blum, R.: Über direkte und indirekte Diazoreaktion nach Hijmans v. d. Bergh. Med. Klinik 1923. S. 1608.
Borchardt, H.: Über das Vorkommen von Gallensäuren bei Ikterus und den Icterus dissociatus. Klin. Wochenschr. 1922. S. 988.
Botzian: Beiträge zum Bilirubingehalt des menschlichen Serums bei Gesunden und Kranken. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32, S. 549. 1920.
Brandt, O.: Über die Häufigkeit und Stärke der Urobilinreaktion im Harn bei „Lebergesunden". Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 15, S. 256. 1920.
Brugsch, Th. und K. Retzlaff: Blutzerfall, Galle und Urobilin. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 11, S. 508. 1912.
Brulé, M. H. et Garban: Etude critique de la théorie enterohépatique de l'urobilinurie. Rev. de méd. 1921. p. 583.
— — La recherche des sels biliaires par la réaction de Meillère. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 89, p. 144. 1923.
— — La retention des sels biliaires dans les affections du foie sans ictère. Bull. et mém. de la soc. des hôp. de Paris. Tom. 30, p. 407. 1914.
— — et Le Gal la Salle: Les retentions biliaires latentes dans certaines lésions toxiques et infectieuses du foie. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 11, S. 622. 1914.
— — et Ch. Weissmann: L'étude de la bilirubine du serum peut-elle aider à reconnaitre la nature d'un ictère? Presse méd. 1922. p. 986.
— et Ch. Weissmann: Sur la recherche de l'urobiline dans le sang et dans le bile. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 138. 1922.
Chabrol, E. et H. Bénard: Recherches sur la physiopathologie des Ictèrus. Cholémie saline et cholesterinémie. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 21, S. 322. 1922.
Charnas: Quantitative Urobilinbestimmung. Biochem. Zeitschr. Bd. 20, S. 401. 1909.
Crohn, B., J. Reiss and M. J. Radin: Experiences with the Lyon test (magnesium sulphate lavage of the duodenum) for the determination of gallbladder disease. Journ. the of Americ. med. assoc. Vol. 76, p. 1567. 1921 und Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 19, S. 383. 1921.
Deloch, E.: Ergebnisse der Duodenalsondierung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 35, S. 405. 1922.
Delvels: Duodenalsondierung. Klin. Wochenschr. 1922. S. 297.
Einhorn, M.: Studies on the action of various salts on the liver after their introduction into the duodenum. New York med. journ. a. med. record. Vol. 113, p. 313. 1921 und Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 17, S. 399. 1921.
— The action of various salts and other substances on the liver after their introduction into the duodenum. New York med. journ. a. med. record. Vol. 114, p. 262. 1921.

Einhorn, M.: The action of various substances on the liver. Ibidem. Vol. 116, p. 188. 1922.
— Zur Differentialdiagnose zwischen Gallenblasenerkrankungen und Affektionen des Verdauungstraktes. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 997.
Eppinger, H.: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920.
— Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie von Kraus-Brugsch. Bd. 6. S. 97. Berlin 1920.
— und Charnas: Was lehren uns quantitative Urobilinbestimmungen im Stuhl? Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78, S. 1. 1913.
Falta, W. und F. Högler: Über das Auftreten der Aldehydreaktion im Harn nach peroraler Zufuhr von Chlorophyll. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 27.
— — und Knobloch: Über alimentäre Urobilinogenurie (Gallenprobe). Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 39, S. 1250.
Feigl. J. und E. Querner: Bilirubinämie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 9, S. 153. 1919.
Felsenreich, G. und O. Satke: Zur Pathogenese des Icterus simplex. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, S. 91. 1923.
Fischler, F.: Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1916.
— Zur Theorie der Urobilinentstehung. Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 1702.
— und F. Ottensooser: Zur Theorie der Urobilinentstehung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 146, S. 305. 1925.
Flatow und Brünell: Eine klinisch einfache Methode der quantitativen Urobilinogenbestimmung. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 234.
Frey, S.: Ein Versuch, die Gallensäuren im Serum Ikterischer quantitativ zu erfassen. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1837.
Friedenwald, J. und Th. H. Morrison: Personal experiences with nonsurgical biliary drainage. New York med. journ a. med. record. Vol. 114, p. 280. 1921.
Fromholdt: Beiträge zur Urobilinfrage I. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 7, S. 716. 1910.
— Beiträge zur Urobilinfrage II. Ebenda. Bd. 9, S. 268. 1911.
— und Nersesoff: Beiträge zur Urobilinfrage III Ebenda. Bd. 11, S. 400. 1912.
— — Beiträge zur Urobilinfrage IV. Ebenda. Bd. 11, S. 404. 1912.
Gang, M. und P. Klein: Zur klinischen Verwendbarkeit der Duodenalsonde. Med. Klinik 1914. S. 768.
Gilbert, A., E. Chabrol et H. Bénard: La cholémie saline dans les ictères. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 1602. 1920.
Gorke: Mikroskopie und Bakteriologie des Duodenalsaftes. Klin. Wochenschr. 1922. S. 298.
Grunenberg, K.: Über die Differenzierung des Serumbilirubins durch seine Chloroformlöslichkeit. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, S. 119. 1923.
— Über die Topik der Umwandlungsstätten der Chloroformlöslichkeit des Bilirubins. Ebenda. Bd. 35, S. 128. 1923.
Hansen, Svend: Urobilinurie bei Cholelithiasis. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 18, S. 123. 1920.
Haselhorst, G.: Eine neue quantitative Bestimmungsmethode von Bilirubin im Blutserum. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 174.
Hausmann, Th.: Die polychemische Urobilinreaktion. Chloroformextraktion nach Behandlung des Harns mit Schwermetallsalzen oder Säuren. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 94, S. 12. 1922.
Hecht, P. und P. Mantz: Über die klinische Brauchbarkeit der Duodenalsonde bei Erkrankungen der Gallenwege. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 418.
Hellmuth, K.: Untersuchungen über Bilirubinämie in der Gravidität und bei Eklampsie mit allgemein kritischen Bemerkungen über die Genauigkeit von Bilirubinbestimmungen mit dem Autenriethschen Colorimeter. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 670.
Herrmann, E. und F. Kornfeld: Physiologische Graviditätsbilirubinämie. Wien. klin. Wochenschr. 1924. S. 1215.
Herzfeld, E.: Über eine einfache Urobilinbestimmungsmethode. Schweiz. med. Wochenschrift 1922. S. 585.
— und Hämmerli: Ebenda. 1924. Rr. 6.

Herzfeld, E.: Über eine Bilirubinbestimmungsmethode im Blutserum. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139, S. 306. 1922.
Hetényi, G.: Die Funktionsprüfung der Leber mittels gleichzeitiger Bilirubinbestimmungen im Blutserum und in der Galle. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95, S. 469. 1922.
Hildebrandt, W.: Akute Leberatrophie im roten Endstadium, zugleich eine Ablehnung der „hepatogenen" Urobilinbildung. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 569.
Hoesch, K.: Eine neue Methode der Bilirubinbestimmung im Harn. Münch. med. Wochenschrift 1923. S. 534.
— Über die sog. grüne Benzaldehydreaktion im Bilirubinharn. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2034.
Holzer, P. und H. Mehner: Über quantitative Bilirubinbestimmungsmethoden. Klin. Wochenschr. 1922. S. 67.
Isaac-Krieger K. und B. Höfert: Der Bilirubingehalt des Duodenalsaftes und der Wert seiner quantitativen Bestimmung für die klinische Diagnose. Med. Klinik 1922. S. 1061.
Jacobs, E. und W. Scheffer: Quantitative Urobilinogenbestimmungen im Stuhle. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 116. 1924.
v. Jaksch: Über Urobilinogenämie. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 746.
Joel, E.: Zur Visco- und Stalagmometrie des Harns. Biochem. Zeitschr. Bd. 119, S. 93. 1921.
Kahn, H.: Zur Duodenalsondierung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 692.
Kämmerer, H. und Karl Miller: Zur enterogenen Urobilinbildung. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1922. S. 85.
— — Über die Umwandlung der Gallenfarbstoffe durch fäulniserregende Darmbakterien. Krit. Bemerkungen zu der Arbeit Passinis. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 639.
Kraus, F.: Über Ikterus als führendes Symptom. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 725.
Labbé, M. et S. A. Currie: Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. innere Med. Bd. 13, S. 388. 1920.
Langanke, E.: Über die morphologischen Bestandteile des Duodenalinhaltes und ihre differentialdiagnostische Bedeutung. Klin. Wochenschr. 1922. S. 260.
Lange: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 21.
Lepehne, G.: Vergleichende Untersuchungen über den Bilirubin- und Gallensäurestoffwechsel beim Lebergesunden, Leberkranken und Neugeborenen. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 41, S. 2031.
— Untersuchungen über Gallenfarbstoff im Blutserum. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132, S. 96. 1920; Bd. 135, S. 79. 1921.
— Experimentelle Untersuchungen zum mechanischen und dynamischen Ikterus. Ebenda. Bd. 136, S. 88. 1921.
— Über den Gallenfarbstoff in der Leichengalle und im Duodenalsaft. Ebenda Bd. 137, S. 78. 1921.
— Zur Chromodiagnostik der Leber. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 49.
— Über Leberfunktionsprüfungen. Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 342.
— Pathogenese des Ikterus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 20, S. 221. 1921.
Leschke: Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 848.
Loeber, J.: Über morphologische Untersuchungen des Duodenalsaftes. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 666.
Lyon, Vincent B. B.: Diagnosis and treatment of diseases of the gallbladder and biliary ducts. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 73, p. 980. 1919.
Mandelbaum, R.: Über Bilirubinämie in der Schwangerschaft. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 59, S. 17.
Marcussen and E. Hansen: Journ. of biol. chem. Vol. 36. 1918.
Mauban, H.: Caractères biologiques et chimiques du liquide duodenal tans les ictères. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83., p. 594. 1920.
Medak und Pribram: Berlin. klin. Wochenschr. 1915. S. 27.
Meulengracht, F.: Ein Bilirubincolorimeter behufs klinischer Bestimmung der Bilirubinmenge im Blut. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 38. 1921.
— Die klinische Bedeutung der Untersuchung auf Gallenfarbstoff im Blutserum. Ebenda. Bd. 132, S. 285. 1920.
Meyer, E. C. und H. Knüpffer: Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Blutbilirubingehalt. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 321. 1922.

Meyer, E. C. und H. Heinelt: Über den Einfluß des Gallenflusses und der Nahrungsaufnahme auf den Bilirubingehalt des Blutes und die Urobilinogenausscheidung im Harn. Ebenda. Bd. 142, S. 94. 1920.
Müller, H.: Studien über die Bedeutung der Uringallensäuren für Klinik und Pathologie. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. S. 110.
— Untersuchungen über die Haysche Probe beim Nachweis der Gallensäuren im Urin. Ebenda. 1921. S. 821.
Nathan, M.: Untersuchungen über den Cholesteringehalt von menschlichen Gallen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 228, S. 51. 1920.
Naunyn, B.: Über Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31. 1919.
Nürnberger: Über die Leberfunktion in der Schwangerschaft. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. S. 64.
Pakuscher und Gutmann: Nachweis von Gallenfarbstoffen im Urin und Blut mittels Jod-Äther. Med. Klinik 1913. S. 837.
Papendieck: Zur Frage des Vorkommens von außerhalb der Leber gebildeten Bilirubins. Klin. Wochenschr. 1923. S. 350.
Passini, F.: Über den Abbau der Gallenfarbstoffe durch streng anaerobisch wachsende, fäulniserregende Darmbakterien. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 217.
Pincussen, L.: Quantitative Schätzung des Urobilins. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 32.
Ponder, E.: The relation between bile salts and hämolysis in the blood stream. Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 2, p. 289. 1921.
Raue, F.: Die Albuminocholie und ihre differentialdiagnostische Bedeutung. Klin. Wochenschrift 1923. S. 741.
Retzlaff, K.: Über Prüfungsmethoden der Leberfunktion. Klin. Wochenschr. 1922. S. 850.
— Experimentelle und klinische Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Kongr. f. inn. Med. 1922. S. 60; Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 133. 1923.
Rolleston, H.: Discussion on degenerative diseases of the liver. Brit. med. journ. 1922. p. 1055.
Rosenthal, F. und P. Holzer: Beiträge zur Lehre von der mechanischen und dynamischen Ikterusformen. I. Über die quantitativen Beziehungen von Bilirubin und Cholesterin im Blut bei den verschiedenen Ikterusformen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135, S. 257. 1921.
— und K. Meier: Über den Reaktionstypus des Gallenfarbstoffs und über die quantitativen Verhältnisse von Bilirubin und Cholesterin im Blut bei verschiedenen Ikterusformen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, S. 246. 1921.
— und M. Frhr. v. Falkenhausen: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion I. Über eine quantitative Bestimmung der Gallensäuren in der menschlichen Duodenalgalle. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 98, S. 322. 1923.
— — Über eine quantitative Bestimmung der Glykocholsäure und der Taurocholsäure in der menschlichen Duodenalgalle II. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1111.
— — Weitere Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Gallensäuresekretion beim Menschen III. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1487.
— und Fr. Lauterbach: Beiträge zur Physiologie u. Pathologie der Gallensekretion IV. Über eine quantitative colorimetrische Bestimmung der Gallensäuren in menschlichen Körperflüssigkeiten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 101, S. 1. 1924.
Roth und Herzfeld: Über das Vorkommen von Urobilin und Bilirubin im menschlichen Blutserum. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. S. 2129.
Rothman-Manheim, Irene: Untersuchungen über die zelligen Bestandteile der durch Duodenalsondierung gewonnenen galligen Flüssigkeit und ihre differentialdiagnostische Verwertung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33, S. 497. 1921.
Rous, P. and L. D. Larimore: The biliary factor in liver lesions. Journ. of exp. med. Vol. 32, p. 249. 1920.
Schiff, Er. und H. Eliasberg: Beobachtungen über den Icterus simplex bei Kindern. Zugleich ein Beitrag zur Frage der klinischen Bedeutung der direkten und indirekten Reaktion des Serumbilirubins. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1891.

Schürer, J.: Über ikterische Hautschrift. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 593.
Silberstern, E.: Eine Modifikation der Jod-Gallenfarbstoffprobe im Harn. Zentralbl. f. inn. Med. 1922. Nr. 11, S. 185.
Simon, H.: Zur klinischen Verwertbarkeit der Hayschen Probe als Leberfunktionsprüfung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 488.
Simon, S. K.: The direct aspiration of the contents of the biliary tract through the duodenal tube: clinical application and therapeutic possibilities of the method. Southern med. journ. Vol. 14, p. 447. 1921.
Sonnenfeld, A.: Blutübergang und Gallenfarbstoffbildung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 2124.
Steensma, F. A.: Über die Unzulässigkeit der Urobilinogenreaktion nach Ehrlich mit Aldehyd. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Jahrg. 58. Bd. 1, S. 467. 1914.
Stepp, W.: Über die Gewinnung von Gallenblaseninhalt mittels der Duodenalsonde durch Einspritzung von Wittepepton ins Duodenum. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, S. 313. 1920.
— und G. Düttmann: Über den Gallenblaseninhalt mittels der Duodenalsonde. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1587.
Strauß und Hahn: Über Urobilin im Duodenalsaft. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 45 und Zentralbl. f. inn. Med. 1920. S. 193.
Strauß, H.: Über lordotische Urobilinogenurie im Rahmen der Funktionsprüfung der Leber. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 32.
Strisower, R.: Beiträge zur Frage des Ikterus mit besonderer Berücksichtigung der Duodenalsaft- und Serumuntersuchung. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3, S. 153. 1921.
Thannhauser, J. S. und E. Andersen: Methodik der quantitativen Bilirubinbestimmung im menschlichen Serum. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 179. 1921.
— Über die Bildung des Gallenfarbstoffs im menschlichen Organismus. Klin. Wochenschr. 1922. S. 858.
— Über den Cholesterinstoffwechsel. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 285. 1923.
Tvilstegaard, A.: Über Duodenalsondierung besonders bei Erkrankung der Gallenwege. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 16, S. 416. 1921.
Vogl, A. und B. Zins: Eine einfache Methode zum Nachweis pathologischer Bilirubinämie. Med. Klinik 1922. S. 667.
Weilbauer, A.: Zur Technik der Duodenalsondierung. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2512.
Weltmann, O.: Zum Urobilinproblem. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 389.
— und O. Tenschert: Über die Tagesschwankungen im Urobilinogengehalt des Harns bei Gesunden und Kranken. Wien. med. Wochenschr. 1922. S. 766.
— und W. Löwenstein: Über den Nachweis des Urobilins im Blute und in den Körperflüssigkeiten. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 6. 1923.
Wilbur Ray Lyman and Th. Addis: Urobilin; its clinical significance. Arch. of intern. med. Vol. 13, p. 235. 1914.
Wohlgemuth: Berlin. klin. Wochenschr. 1917.
Zins, B.: Zur Methodik des Nachweises von Bilirubin im Harn. Klin. Wochenschr. 1923. S. 978.
Yllpö, A.: Icterus neonatorum. Ergebn. d. ges. Med. Bd. 5, S. 222. 1924.

Zu Abschnitt B.

Brugsch, Th. und H. Horsters: Cholerese und Choleretica. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 367. 1923.
— — Chlorese und Choleretica. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1538.
— — Cholerese und Choleretica III. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 716. 1924.
— und E. Fränkel: Fettsäurenresorption und Galle. Ebenda. S. 398.
— und Irger: Über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle nach Toluylendiaminvergiftung. Ebenda. S. 710.
— — Über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle. Ebenda. Bd. 38, S. 362. 1923.
Gundermann: Zur Pathologie der Gallensekretion, zugleich ein Beitrag zur Polycholie. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 128, S. 1. 1923.
Harpuder: Galle und Purinstoffwechsel. Klin. Wochenschr. 1923. S. 436.

Klose, H. und W. Wachsmuth: Seltene chirurgische Erkrankungen des Gallensystems. Dtsch. Arch. f. klin. Chir. Bd. 123, S. 1. 1923.
Petroff, J. R.: Studien über Gallensekretion I., II. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 284 u. 291. 1924.

Zu Abschnitt C.

Aaron, A. H., E. C. Beck and Schneider: The Phenoltetrachlorphthalein Test for Liver funktion. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 77, p. 1631. 1921.
Abel and Rowntree: On the pharmacological action of some phthaleins and their dérivates. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 1, p. 231. 1910.
Babaliantz, A.: Etudes comparatives sur un nouveau signe d'insuffisance hépatique: l'exagération de la perméabilité du foi au bleu de méthylène ingéré. Thèse de Génève 1912.
Borchardt, H.: Weitere Beobachtungen über Gallensäuren usw. Klin. Wochenschr. 1923. S. 541.
Bogen, E.: A clinical test for liver fonction. Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 8, p. 619. 1923.
Chauffard: La perméabilité rénale au cour des ictères infectieux. Presse méd. 1898. 8 Jan.
— et Castaigne: L'épreuve du bleu de méthylène et les éliminations urinaires chez les hépatiques. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1899.
Cohn, H. M.: Über die Leberfunktionsprüfung durch perorale Verabreichung von Methylenblau. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2522.
Delprat, G. D.: Studies on liver function. Rose bengal elimination from blood. Arch. of intern. med. Vol. 32, p. 401. 1923.
Düttmann, G.: Untersuchungen über die Leberfunktion usw. bei Erkrankungen der Gallenwege. Bruns' Beitr. zur klin. Chirurg. Bd. 129, S. 507. 1923.
Einhorn, M. und G. L. Laporte: Indigcarmin als Funktionsprüfung der Leber. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, S. 1. 1923.
Greenbaum, S. und H. Brown: The phenoltetrachlorphthalein liver test in cases of syphilis usw. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, p. 88. 1924.
Hamid: Über Leberfunktionsprüfung durch Chromocholoskopie. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2332.
Hatiéganu, J.: Un neuveau procédé pour l'examen de la fonction sécrétoire du foie Considérations sur la pathogenie de l'ictère. Ann. de méd. Tom. 10, p. 400. 1921 und Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 22, S. 290. 1922.
Hesse, E. und L. Wörner: Vergleichende Leberfunktionsprüfungen. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1156.
— und A. Havemann: Vergleichende Leberfunktionsprüfungen. III. Mitt. Klin. Wochenschrift 1922. S. 2556.
Higgins, C. C.: Observations on the phenoltetrachlorphthalein test for liver function. Ann. of clin. med Vol. 2, p. 30. 1923.
Hoxie, G. H.: Phenoltetrachlorphthalein liver function test. Journ. ot the Americ med. assoc. Vol. 82, p. 361. 1924.
Kirch, A. und H. Maslowski: Über Leberfunktionsprüfung durch orale Zufuhr von Methylenblau. Med. Klinik 1923. S. 245.
Lepehne, G.: Zur Chromodiagnostik der Leber. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 1437.
— Über Leberfunktionsprüfungen. Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 342.
— Die Leberfunktionsprüfung. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Bd. 8, H. 4. 1923.
— Funktionsprüfung der Leber. Klin. Wochenschr. 1924. S. 73.
Ottenberg, R. und S. Rosen: Possible application of phenoltetrachlorphthalein test to obstructive jaundice. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 1519. 1923.
Piersol, G. M. and H. L. Bockus: Observations on the value of the phenoltetrachlorphthalein in estimating liver function. Transact. of the assoc. of Americ. physic. Vol. 37, p. 433. 1922 and Arch. of internal. med. Vol. 31, p. 623. 1923.
— — Comparative studies in liver function by some of the later methods. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, p. 1043. 1924.
Roch, Note sur la perméabilité du foie au bleu de méthylène, nouveau signe d'insuffisance hépatique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1912. 28 Juin.

Rosenthal, F. und M. Frhr. v. Falkenhausen: Untersuchungen über die Möglichkeit einer Funktionsprüfung der Leber mit gallefähigen Farbstoffen (Chromocholoskopie). Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 1293.
— — Beiträge zu einer Chromodiagnostik der Leberfunktion. Klin. Wochenschr. 1922. S. 832.
— und M. Sanford, A new method of testing liver funktion with phenoltetrachlorphthalein. Bull. of John Hopkins hosp. Vol. 33, p. 432. 1922 and Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 2151. 1922.
— The phenoltetrachlorphthalein test for hepatic function. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, p. 1049. 1924.
— Eine Methode der Leberfunktionsprüfung. Wien. klin. Wochenschr. 1924. S. 566.
Rowntree, L. G., S. H. Hurwitz and A. L. Bloomfield: An experimental and clinical study of the value of phenoltetrachlorphthalein as a test of hepatic function. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Vol. 24, p. 327. 1913.
— — — Der Wert des Phenoltetrachlorphthaleins für die Funktionsprüfung der Leber. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 19, S. 751. 1913.
Saxl, P. und D. Scherf: Über Ausscheidung von Farbstoffen durch den Magensaft und die Galle. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 128.
Syrtlanoff: Des différences d'élimination du bleu de méthylène. Thèse de Genève. 1912.
Tonietti, F.: Die Beurteilung der Leberfunktion durch Chromocholoskopie. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 907.
Weilbauer, A.: Praktisches und Kritisches zur Duodenalsondierung. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2512.
Whipple, G. H., V. R. Mason and T. C. Peightal: Test for hepatic function and disease under experimental conditions. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 24, p. 207. 1913.
— Funktionsprüfung der Leber unter experimentellen Bedingungen mittels Phenoltetrachlorphthalein- und Lipasebestimmung. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 19, S. 754. 1913.
— T. C. Peightal and A. H. Clark: Tests for hepatic function and disease under experimental conditions. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 24, p. 343. 1913.
Winkelstein, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung körperfremder Farbstoffe durch die Galle bei normalen und pathologischen Zuständen des Lebergewebes. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, S. 7. 1923.

Zu Abschnitt D I, 1—4.

Adler, A.: Zur Differentialdiagnose verschiedener Ikterusformen, zugleich ein Beitrag zum Verhalten der Bluteiweißkörper bei Leberkranken. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 22.
Bang, J.: Untersuchungen über den Reststickstoff des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 72, S. 104ff. 1916.
— Ebenda. Bd. 74, S. 278. 1916.
Bier, J.: Zur Frage der Stoffwechselfunktionsprüfung bei Leberkrankheiten. Dissert. Breslau 1912.
Brodin, P.: Modification de la teneur azotée du serum sanguin au cours de l'insuffisance hépatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 74, p. 26. 1913.
— Les variations de l'azote résiduel du serum sanguin et leur importance comme signe d'insuffisiance hépatique. Thèse de Paris 1913.
— und J. Oddo: Modifications de l'équilibre azoté du serum sanguin au cours de l'ictère catarrhal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, p. 603. 1920.
Chauffard, A.: A propos des variations de la tensur azotée du sérum chez les hépatiques. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tom. 29, p. 273. 1913.
Dorner, G.: Über das konstante Vorkommen von Bilirubinkrystallen (Hämatoidinkrystallen) im Urin bei Ikterus und deren Verwechslung mit Tyrosinnadeln. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 453.
Doyon: Cpt. rend. de la soc. des séances de biol. Tom. 66, p. 10.
Falk und P. Saxl: Zur funktionellen Leberdiagnostik I u. II. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73, S. 131 u. 325. 1911.
— und Hesky: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71, S. 261.

Falkenhausen, M. v.: Über den Aminosäurengehalt des Blutes und seine Bedeutung für die Beurteilung der Leberfunktion. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, S. 322. 1924.
Feigl, J. und H. Luce: Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie. Biochem. Zeitschr. Bd. 79, S. 207. 1917.
Fiske, C. H. und H. T. Karsner: Urea formation in the liver. Journ. of biol. chem. Vol. 16, p. 399. 1913.
— und J. B. Sumner: The importance of the liver in urea formation. Journ. of biol. chem. Vol. 18, p. 285. 1914.
Fiessinger, N. et R. Clogne: La fonction du foie dans le métabolisme protéique. Journ. méd. franç. Tom. 11, p. 64. 1922.
Folin und Denis: Journ. of biol. chem. Vol. 13, p. 141. 1912.
Frey, W.: Zur Diagnostik der Leberkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 383. 1911.
Full, H.: Bestimmung des Fibrinogengehaltes des Blutes als Leberfunktionsprüfung. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1921. S. 478.
Géronne, A.: Zur Pathogenese einiger Formen des Ikterus. Klin. Wochenschr. 1922. S. 828.
Goebel, F.: Zum Nachweis von Leucin und Tyrosin im Harn. Ebenda. 1922. S. 1185.
Gläßner, K.: Über die Funktion der normalen und pathologischen Leber. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 4. 1907 und Wien. med. Wochenschr. 1911. S. 506.
Gottschalk, A. und W. Nonnenbruch: Untersuchungen über den intermediären Eiweißstoff I, II, III, IV. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 96, S. 115. 1922 und Bd. 99, S. 261. 1923.
Gyorgy und L. Zunz: Journ. of biol. chem.
Heténji, G.: Untersuchungen über die harnstoffbildende Tätigkeit der Leber bei Leberkranken. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 193. 1922.
Janney, N.: Die Ammoniakausscheidung im menschlichen Harn bei Zufuhr von Harnstoff und Natron. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 76, S. 99. 1912.
Jastrowitz, H.: Versuche über Glykokollabbau bei Leberschädigungen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 463.
Isaac-Krieger, K. und A. Hiege: Der Fibrinogengehalt des Blutes bei Leberkrankheiten. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1067.
Ishiara: Über die N-Verteilung im Hundeharn bei subchronischer Phosphorvergiftung. Biochem. Zeitschr. Bd. 41, S. 315. 1912.
Kollert und Starlinger: Die Albuminurie als Zeichen vermehrten Eiweißzerfalls. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 293. 1922.
Labbé, M. et H. Bith: L'aminoacidurie provoquée (épreuve de l'inaestion de peptone) et le diagnostic de l'insuffisance hepatique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tom. 29, p. 510. 1913.
Lepehne, G. und H. Bandisch: Über die Verwertbarkeit der Millonschen Reaktion im Harn als Leberfunktionsprüfung. Klin. Wochenschr. S. 2313. 1923.
McLester, J. S.: The diagnostic value of blood fibrin determinations. With special reference to disease of the liver. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 517. 1922.
Löffler, W.: Desaminierung und Harnstoffbildung im Tierkörper. Biochem. Zeitschr. Bd. 85, S. 230. 1918.
McAdam, W.: Hepatic insufficiency as estimated from the nitrogen partition of urine. Journ. of physiol. and bacteriol. Vol. 18, p. 281. 1913.
Mann, F. C. und Th. B. Magath: Die Wirkungen der totalen Leberexstirpation. Ergebn. d. Physiol. Bd. 23, I, S. 212. 1924.
Masuda: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 8, S. 629. 1911.
Merklen et Lioust: Presse méd. 1916. p. 494.
Nolf: Eine neue Theorie der Blutgerinnung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10, S. 275. 1913.
Okada, S. und T. Hayashi: Studies on the amino-acid nitrogen content of blood. Journ. of biol. chem. Bd. 51, S. 121. 1922.
Rosenbaum, S.: Das Verhalten von Aminosäuren im Blut. Untersuchungen über die Bedeutung der Leber im Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 420. 1924.

Rusznyak, St. J., Barât und L. Kürthy: Untersuchungen über die klinische Bedeutung der Eiweißfraktionen des Blutserums. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 98, S. 337. 1924.
Schweriner, F.: Der Anteil der Polypeptide und Aminosäuren am Reststickstoff des Blutes. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 21, S. 129. 1920.
van Slyke und Meyer: Journ. of biol. chem. Vol. 12, p. 399. 1912; Vol. 16, p. 125—231. 1913.
Slosse: Arch. intern. de physiol. Tom. 18, p. 242. 1921.
de Snoo: Inaug.-Diss. Utrecht 1920.
Stadie, W. C. and D. D. v. Slyke: The effect of acute yellow atrophy on metabolism and on the composition of the liver. Arch. of internat. med. Vol. 25, p. 693. 1920.
Troisier, J.: Tension superficielle, dégradation des albuminoides et insuffisance hépatique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1921. S. 1390.
Ullmann, H.: Zur Frage der Harnsäureausscheidung bei Ikteruskranken. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 67. 1923.
Whipple, G. H.: Fibrinogen I. An investigation concerning its origin an destruction in body. Americ. journ. of physiol. Vol. 33, p. 50. 1914.
— und Hooper: Journ. of exp. Med. 1913.
Wolpe: Münch. med. Wochenschr. 1924.
Zandrén, S.: Ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der pathologischen Aminacidurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 94, S. 101. 1922.

Zu Abschnitt D I. 5.

Adelsberger, L.: Die Verdauungsleukocytose beim Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, S. 156. 1921.
— und H. Rosenberg: Hämoklasie und Kolloidoklasie. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 639.
Bauer, J.: Die hämoklasische Krise. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 1519.
Berliner, M.: Untersuchungen über das Wesen der hämoklasischen Krise Widals. Med. Klinik 1922, S. 1321.
Bondi: Wien. med. Wochenschr. 1923.
Claude, H., D. Santenoise et P. Schiff: Les variations digestives du taux leucocytaire. Leur rapports avec l'état neuro-vegétatif et l'insuffisance hépatique. Ann. de méd. Tom. 14, p. 52. 1923.
Cori, G. und H. Mauthner: Der Einfluß der Lebergefäße auf den Wasserhaushalt und die hämoklastische Krise. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 26, S. 301. 1922.
Crainiceanu, A. und M. Popper: Die digestive Hämoklasie während der Schwangerschaft. Kongr.-Zentralbl. Bd. 19, S. 294. 1921.
Dahl, E.: Die Widalschen Funktionsprüfungen und die Schwankungen der Leukocyten. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 26, S. 483. 1922.
Didier et Philippe: De la réaction hémoclasique chez la femme enceinte normale. Presse méd. 1921. S. 473.
Eisenstädt, H.: Zur Frage der Theorie und praktischen Brauchbarkeit von Widals hämoklastischer Krise. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95, S. 414. 1922.
Engelmann, Die hämoklasische Krise als Leberfunktionsprobe. Med. Klinik. 1924. S. 308.
Erdmann, Ch.: Untersuchungen über die Widalsche hämoklasische Krise. Med. Klinik 1922. S. 440.
Feinblatt, H.: Alimentary leucocytosis in eighty normal men. A study in reference to the crise hémoclasique of Widal. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 613. 1923.
— Alimentary leucocytosis in various pathological conditions: A further study in reference to the crise hémoclasique of Widal. Arch. intern. of med. Vol. 33, p. 210. 1924.
Friedemann, U. und Nabian: Über die Blutkrise bei Infektionskrankheiten. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1992.
Girault, A.: Recherche de l'hémaclasie digestive au cours de certaines affections du tube digestif et dans la cholélithiase. Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. Tom. 13, p. 320. 1923.
Glaser, F.: Der abdominelle Vagusreflex bei Vagotonie. (Die hämoklasische Krise als Zeichen der Vagotonie.) Med. Klinik 1922. S. 331.
— Der abdominelle Vagusreflex, (Die vagotonische Leukopenie). Ebenda. 1922. S. 462.

Glaser, F. und P. Buschmann: Die Bedeutung der Spontanausschwankungen der Leukocyten (besonders für die hämoklasische Krise und die Verdauungsleukocytose). Ebenda. 1923. S. 1144.
— — Die vagotonische Leukopenie bei funktionellen Neurosen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 243.
— und B. Engelmann: Funktionsprüfungsmethoden der Leber. Med. Klinik. 1923. Nr. 16.
— Die Verdauungsleukocytose. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1598.
— Zur Abhängigkeit der Blutbilderänderungen vom vegetativen Nervensystem und über den Wert der Leberfunktionsprüfung Widals. Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 674.
Großmann, M.: Chinin und Hämoklasie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97. S. 147. 1923.
Heller, St.: Hämoklasische Krise bei ernährungsgestörten Säuglingen. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. Bd. 27, S. 33. 1923.
Heyn, A. und Th. Mestorff: Über die Widalsche Leberfunktionsprüfung an Schwangeren. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1114.
Hoff, F. und Sievers, Zur Frage der Abhängigkeit der Blutbildveränderungen vom vegetativen Nervensystem und über den Wert der Leberfunktionsprüfung Widals. Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 293.
— und H. Waller: Untersuchungen über das weiße Blutbild bei Intracutaninjektionen und bei der Hämoklasenkrise Widals. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 698.
Holzer, P. und E. Schilling: Muß die hämoklastische Krise nach Widal als eine spezifische Leberfunktionsprüfung aufgefaßt werden? Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 1352.
— — Die hämoklastische Krise nach Widal als Verdauungsleukopenie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 93, S. 302. 1922.
Junkersdorf, P.: Die hämoklastische Krise. Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 26, S. 110. 1922.
Kisch, F.: Untersuchungen über die hämoklastische Krise bei Cholelithiasis. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 1389.
Landsberg, M.: Sédimentations des érythrocytes et crise hémoclasique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 89, p. 1341. 1923.
Lauda, E. und O. Schmidt: Zur Frage der Verwertbarkeit der hämoklastischen Krise (Widal). Wien. klin. Wochenschr. 1923. S. 462.
Leites, S.: Zur Frage der hämoklastischen Krise. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmokol. Bd. 103, S. 109. 1924.
Lermoyez, J.: Durch Kälte hervorgerufene „Hämoklasische Krise“. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 19, S. 547. 1921.
Marabotto, Fab.: Die hämoklasische Verdauungskrise in der Gravidität. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 22, S. 552. 1922.
Matzdorff, P., W. Wegner und R. Stathausen: Die hämoklastische Krise bei Stammganglienerkrankungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie. Bd. 81, S. 181. 1923.
Mauriac, P.: Zur Verdauungshämoklasie bei Leberinsuffizienz. Ebenda Bd. 19, S. 294. 1921.
Mazza, S. et D. Iraeta: La leucopénie après l'épreuve alimentaire chez les femmes enceintes. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 26, S. 313. 1922.
Meyer-Estorf, H.: Über den digestiven Leukocytensturz (Widals Crise hémoclasique) als Leberfunktionsprüfung und seine Beziehungen zur „grünen Benzaldehydreaktion“ im Harn. Klin. Wochenschr. 1922. S. 890.
Mietling, H.: Kritik zur sog. „Hämoklastischen Krise“ als Leberfunktionsprüfung. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 1084.
Müller, E. F.: Der Leukocytensturz nach Intracutaninjektionen und bei der Widalschen Hämoklasenkrise. Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1753.
— Leukocytensturz nach unspezifischen Intracutanimpfungen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, S. 120. 1923.
Nußbaum, R.: Über die Widalsche Leberfunktionsprüfung. Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1693.
Oddo, J. et P. Borie: Verdauungshämoklasie und Leberopotherapie bei Leberaffektionen. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 22, S. 469. 1921.

Pagniez, Ph. et A. Plichet: Über den Einfluß der Schnelligkeit der Einfuhr auf den Ausfall der Verdauungs-Hämoklasieprobe. Ebenda Bd. 20, S. 566. 1921.
Rath, E.: Über das Verhalten der Leukocyten nach Nahrungsaufnahme. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 336.
Renon, L. et P. Blamoutier: L'épreuve de l'hémoclasie dans l'insuffisance hépatique. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1920. p. 1749.
Retzlaff, K.: Zur Lehre vom katarrhalischen Ikterus. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 798.
Ritter: Leukocytensturz infolge unspezifischer Intracutanimpfung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 784.
Rochmann: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 72.
Rösler: Über die hämoklasische Krise bei inneren Erkrankungen. Med. Klinik 1923. S. 315.
Roth, N. und Hetenyi G.: Über die praktische Bedeutung der hämoklasischen Krise. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1046.
Schiff, P.: La mononucléose hémoclasique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 1266. 1922.
Schiff, E. und E. Stransky: Über die Funktionsprüfung der Leber beim Säugling mit der Widalschen Methode. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 1255 und Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 95, S. 286. 1921.
Schippers, J. C. und Cornelia de Lange: Über Digestionsleukocytose und Digestions-Leukopenie. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 26, S. 147. 1922.
Sömjén, E.: Bemerkungen zu Widals Leberfunktionsprobe (hämoklasische Krise). Med. Klinik 1921. S. 1203.
Stahl, R.: Vergleichende Untersuchungen mittels der Leberfunktionsprüfungen von Widal, Strauß und Falta. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 204. 1922.
Stocker: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. Bd. 79.
Storm van Leeuwen, W., Z. Bien und H. Varekamp: On alimentary leucocytosis in its relation to the crise „hémoclasique" of Widal. Journ. of exp. med. Vol. 36, p. 415. 1922.
Widal, F., B. Abrami et N. Jancovesco: L'épreuve de l'hémoclasie digestive. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 171, p. 148. 1920.
— — — Possibilité de provoquer la crise hémoclasique par injection intraveineuse du sang portal recueilli pendant la période digestive. Action du foie sur les protéides de désintégration incomplète provenant de la digestion et charriés par la veine porte. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 171, p. 74. 1920.
— — — L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. Presse méd. 1920. p. 893
— — et Et. Brissaud: Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie. Presse méd.1920. p. 181.
— — et J. Hutinel: Recherches comparatives sur le fonctionnement du foie à la suite de l'anesthésie chirurgicale par le chloroform, l'éther, le protoxyde d'azote ou la novocaine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 172, p. 1145. 1921.
Wiechmann, E. und E. v. Schröder: Einige Beobachtungen über das Verhalten der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei der hämoklasischen Krise. Klin. Wochenschr. 1923. S. 261.
Worms, W.: Hämoklasische Verteilungsleukocytosen nach Dermographie und ihre Beziehungen zum vegetativen Nervensystem. Med. Klinik 1923. S. 1087.
— und H. Schreiber: Die hämoklasische Krise Widals. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 93, S. 323. 1922.
Zehnter, E. N.: De l'épreuve de l'hémoclasie digestive. Etude critique de sa specifité protéique et sa valeur comme signe d'insuffisance hépatique. Paris méd. 1922. p. 281.

Zu Abschnitt D II.

Arai, T.: Über die Funktionsprüfung der Leber mittels Lävulose. Dtsch. med. Wochenschrift 1914. S. 792.
Baudouin, A.: Etude sur quelques glycémies. Thèse de Paris 1908.

Bauer, R.: Über alimentäre Galaktosurie. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. S. 1505 und Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 24, sowie Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 6, S. 9. 1923.
Bauer, J. und R. Kerti: Die Phlorrhizinglykosurie bei Leberkranken. Klin. Wochenschr. 1923. S. 927.
Churchmann, J.: Die Straußsche Probe auf Leberinsuffizienz. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 23, p. 10. 1911.
Falk und P. Saxl: Zur funktionellen Leberdiagnostik I u. II. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73, S. 131 u. 325. 1911.
Fejer, A. v. und G. Hetenyi: Stoffwechselstudien am Leberkranken I. Über den Zuckerstoffwechsel der Leberkranken. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 670. 1924.
Frank, E.: Weitere Beiträge zur Physiologie des Blutzuckers. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 70, S. 291. 1911.
Frey, W.: Zur Diagnostik der Leberkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 383. 1911.
Gottschalk, A.: Über die Funktion der Leber und Niere in der Schwangerschaft. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 26, S. 34. 1922.
Heiberg, K. A.: Über das alimentäre Vorkommen von Zucker im Urin und dessen Bedeutung für die Diagnostik der Leberkrankheiten.
Hesse, E. und A. Havemann: Vergleichende Leberfunktionsprüfungen. Klin. Wochenschrift 1922. S. 2077.
Hetényi, Hirose M.: Über die alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. S. 414.
Hohlweg, H.: Zur funktionellen Leberdiagnostik. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 443. 1909 u. Münch. med. Wochenschr. 1913.
Isaac, S.: Über die Umwandlung von Lävulose in Dextrose in der überlebenden Leber. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 89, S. 78. 1914.
— Zur Stoffwechselpathologie der Leber. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. S. 940.
— Theoretisches und Klinisches zur Stellung der Lävulose im Stoffwechsel. Med. Klinik. 1920. S. 1207.
— und E. Adler: Über sterische Umwandlung von Hexosen durch Organe und Zellen. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 115, S. 105. 1921.
— — Über das Verhalten des Dioxyacetons im Stoffwechsel. Klin. Wochenschr. 1924. S. 1208.
Kahler, H. und K. Machold, Über das Verhalten des Blutzuckers nach Einnahme von Galaktose. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 414.
Mendel, B.: Eine Leberfunktionsprüfung mittels intravenöser Phlorrhizininjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 787.
Reiß, E. und W. Jehn: Alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 108, S, 187. 1912.
— und H. Wörner: Neuere Untersuchungen über alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. S. 102.
Rosenow, G.: Erhöhte Phlorrhizinempfindlichkeit bei Ikterus. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1166.
Roubitschek, R.: Alimentäre Galaktosurie bei experimenteller Phosphorvergiftung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 108, S. 225. 1912.
— Funktionsprüfung der Leber. Med. Klinik 1912. S. 948.
Schack, H.: Vergleichende Leberfunktionsprüfung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1409.
Schilling, E. und K. Goebel: Phlorrhizininjektionen bei Leberkranken und Lebergesunden. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 460.
Schirokauer, H.: Zur Funktionsprüfung der Leber. Die alimentäre Lävulose-Hyperglykämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78, S. 462. 1913.
Strauß, H.: Zur Funktionsprüfung der Leber. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 1780.
Spence, J. C. und P. C. Brett: The use of laevulose as a test for hepatic inefficiency. Lancet 1921. S. 1362.
Tallermann, K. H.: The laevulose test for liver efficiency and an investigation of the hepatic condition in gravidity. Quart. journ. of med. Vol. 17, p. 37. 1923.

Thannhauser, J. S. und H. Pfitzer: Über experimentelle Hyperglykämie beim Menschen durch intravenöse Zuckerinjektion. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 2155.
Umber, F.: Akute und subakute Leberatrophie. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1585.
Walthard, B.: Zur Leberfunktion sub partu. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 46, S. 1301. 1922.
Wörner: Toleranz gegen Galaktose bei direkter Einführung in den Pfortaderkreislauf. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 295. 1913.
— und E. Reiß: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 18.
Wörner, H.: Funktionsprüfung der Lebeı durch Zuckerbelastungsproben. Klin. Wochenschrift 1923. S. 208.

Zu Abschnitt D III.

Adler, A. und J. Jablonski: Alkalireserve des Blutes bei Leberkranken. Klin. Wochenschrift 1924. S. 1124.
Bürger, M.: Über cholämische Lipämie. Münch. med. Wochenschr.
Feigl, J.: Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie. Fette und Lipoide des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 86, S. 1. 1918.
Isaac, S.: Beiträge zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels bei der exp. Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 100. 1917.
Joel: Über Lipämie. Klin. Wochenschr. 1924.
Labbé, M.: Insuffisance hépatique et acidose. Journ. méd. franç. Tome 11, p. 47. 1922.
Petow, H. und H. Schreiber: Über das Auftreten blutfremder Lipasen im Serum. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1248.
Rona, P., H. Petow und H. Schreiber: Eine Methode zum Nachweis blutfremder Fermente im Serum. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2366.
Whipple, G. H.: A test for hepatic injury, blood lipase. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 22, p. 357. 1913.

Zu Abschnitt D IV.

Adler, A.: Der Einfluß der Leber auf die Wasserausscheidung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1980.
Landau, N. und L. v. Pap: Einfluß der Leber auf den Wasserhaushalt. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1399.
Meyer-Bisch, R.: Einfluß von Lävulose und Dextrose auf den Wassergehalt des Blutes. Klin. Wochenschr. 1924. S. 60.
Pick, E. P.: Die Bedeutung der Leber für den Wasserhaushalt. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1923. S. 107.
— und R. Wagner: Über hormonale Wirkung der Leber auf die Diurese. Wien. med. Wochenschr. 1923. S. 695.
— und H. Molitor: Die Bedeutung der Leber für die Diurese. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakologie Bd. 97, S. 317. 1923.
Pollitzer, H. und E. Stolz: Über eine „Novasurolprobe“ zum Nachweis des Einflusses der Leber auf die Wasserausscheidung. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 8, S. 289. 1924.
Samson, P. D.: Die Bedeutung der Leber bei der Regulation des Blutvolumens und der Blutkörperchenkonzentration. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 16, S. 534. 1920.
— and J. Roca: The liver as a blood concentrating organ. Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 29, S. 165. 1923.

Zu Abschnitt E.

Chiray, M. et E. Caille: L'épreuve de la glycorunie provoquée (méthode d'exploration fonctionelle du foie. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1921. p. 383.
Delprat, G. D. und G. H. Whipple: Studies of liver function. Benzoate administration and tripuric acid synthesis. Journ. of biol. chem. Vol. 49, p. 229. 1921.
Händel: Über Schwefelsäure- und Glucuronsäurepaarung bei Leberkranken. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 172. 1924.
Hecht, A. und E. Nobel: Zur Frage der Leberfunktionsprüfung im Kindesalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 34, S. 42. 1922.
Pelkan, K. F. und G. H. Whipple: Studies of liver function. III. Phenolconjugation as influenced by liver in jury and influency. Journ. of biol. chem. Vol. 50, p. 513. 1922.

Schmid, F.: Prüfung der Leberfunktion durch Glykuronsäureausscheidung. Kongr.-Zentralbl. Bd. 29, S. 97. 1923.
v. Steyskal und Grünwald: Über die Abhängigkeit der Glykuronsäureausscheidung von der normalen Funktion der Leber. Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 30.

Einleitung.

Abwegigkeiten in der Tätigkeit eines Organs können sich ganz allgemein in quantitativer Minderleistung (Hypofunktion) oder Mehrleistung (Hyperfunktion) oder schließlich in qualitativ geänderter Funktion (Dysfunktion) äußern; letzteres allerdings häufig ein Verlegenheitsbegriff für in ihrer Natur nicht ganz geklärte Störungen. Klinisch weitaus am bedeutungsvollsten ist die Minderleistung (in ihren schwereren Graden auch als Insuffizienz bezeichnet) mit ihren für den Gesamtorganismus deletären Auswirkungen; pathologische Hyperfunktion spielt demgegenüber eine relativ untergeordnete Rolle und tritt als Störung sui generis, soweit parenchymatöse Organe in Frage kommen, am klarsten eigentlich nur bei der Schilddrüse in Erscheinung. So werden wir sehen, daß auch auf dem Gebiete der pathologischen Physiologie der Leber der größte Teil der Störungen auf Minderleistung zurückzuführen ist; sicher ist das der Fall, soweit es sich um intermediäre Stoffwechselvorgänge handelt. Scheinbare Ausnahmen im Sinne von Hyperfunktion wie etwa die vermehrte Produktion von Zucker beim Diabetes, sind doch nur sekundäre Folge des Daniederliegens anderer Stoffwechselprozesse in der Leber (Glykogenie, Zuckerabbau). Fraglich ist, ob auch Dysfunktionen in der Leberpathologie in Betracht kommen; hinsichtlich der Pathogenese mancher nicht mechanisch bedingter Ikterusformen wird von einzelnen Autoren noch immer damit gerechnet.

Bei der außerordentlichen Komplexität der Lebertätigkeit, die mehr oder weniger zu fast allen Stoffwechselvorgängen im Körper in Beziehung steht, ist natürlich, daß Funktionsstörungen in mannigfacher Weise in Erscheinung treten können. Um einen Überblick zu bekommen, müssen wir entsprechend den einzelnen Partialfunktionen der Leberzelle auch die Störungen derselben gesondert betrachten. Wir beschränken uns dabei auf das, was am Krankenbett feststellbar ist, freilich oft erst mittels komplizierter Untersuchungsmethoden, und ziehen das überreiche Tatsachenmaterial, das die experimentelle Pathologie gerade auf diesem Gebiete geliefert hat, nur so weit heran, als es zum Verständnis klinischer Erscheinungen nötig ist. Auch diejenigen Störungen der Leberfunktion, die nicht durch primäre Erkrankung der Leber, sondern, wie beim Diabetes, durch außerhalb der Leber gelegene Faktoren verursacht sind, sollen außer Betracht bleiben.

Wir beginnen mit der Pathologie des Gallenstoffwechsels als der klinisch bedeutungsvollsten Störung, deren Kenntnis gerade in den letzten Jahren durch Vervollkommnung der Methoden wesentlich gefördert wurde.

A. Störungen der Ausscheidung und Verarbeitung der Gallenbestandteile (Ikterus).

Seit den bekannten Untersuchungen von Minkowski und Naunyn (1883) galt die Lehre, daß die Leber die einzige Stätte der Gallenfarbstoffbildung sei,

gut begründet. Durch die Untersuchungen von Aschoff, Mc Nee und Lepehne, die Arbeiten Hijman v. d. Berghs, Eppingers u. a. gewinnt aber eine andere Auffassung immer mehr an Boden, nach der nicht die Leberzelle den Gallenfarbstoff bilde, sondern die unter dem Namen der Kupfferschen Sternzellen bekannten Endothelien der Lebercapillaren sowie die mit diesen als reticulo-endotheliales System zusammengefaßten Endothelien der Milz und anderer Organe. Demnach kann Bilirubin auch außerhalb der Leber an den verschiedensten Orten des Körpers gebildet werden. Diese Anschauung erfuhr in letzter Zeit zweifellos eine Stütze durch die Untersuchungen Manns und Magaths am leberexstirpierten Hunde. Die Aufgabe der Leberzellen besteht also darin, das ihnen zufließende Bilirubin aufzunehmen und in die Gallenwege auszuscheiden.

In der menschlichen Pathologie ist die Frage, ob Endothelien und Reticulumzellen die Bildungsstätten, die Leberzellen nur Ausscheidungsort des Bilirubins sind, noch keineswegs endgültig entschieden. Sie hat auch für die klinische Betrachtung eine untergeordnete Bedeutung, da die zum Ikterus führenden Störungen im allgemeinen solche der Ausscheidung der Galle und nicht ihrer Bildung sind. Der Ikterus bleibt daher führendes Symptom bei Leberkrankheiten (F. Kraus). Auf eingehende Erörterung dieser Fragen kann um so eher verzichtet werden, als L. Aschoff sie im vorigen Bande dieser Ergebnisse ausführlich besprochen hat. Aber auch die beim Ikterus in der Leber sich abspielenden Vorgänge und die Pathogenese seiner einzelnen Formen können unter Hinweis auf die Arbeit von G. Lepehne im 22. Bande der Ergebnisse außer Betracht bleiben[1]). An dieser Stelle seien vielmehr die Erscheinungen besprochen, die im Anschluß an Störungen der Gallensekretion in der Leber außerhalb dieser auftreten und durch Untersuchung des Harnes, des Blutes, der Faeces und der Galle (Duodenalinhalt) erkannt werden können.

I. Die Bilirubinurie.

Die Bilirubinurie ist neben der Gelbfärbung von Haut und Schleimhäuten das hervorstechendste Symptom des Erscheinungskomplexes „Ikterus", der den Übertritt von Gallenfarbstoff in Gewebe und Körperflüssigkeiten anzeigt. Aber wie beim Diabetiker die Glykosurie, ist auch beim Ikterischen die Bilirubinurie das Endglied einer Kette von pathologischen Vorgängen, über die aus der Untersuchung des Harnes allein wenig zu erfahren ist. So ist man denn dazu gekommen, auch beim Ikterus den Schwerpunkt der Untersuchung aus dem Harn immer mehr ins Blut zu verlegen und auch hier mit dem Ergebnisse, daß auf manche noch offene Frage z. B. die nach den quantitativen Beziehungen zwischen dem Bilirubingehalt des Harnes einerseits, des Blutes anderseits eine Antwort gegeben werden konnte.

Wenn trotzdem bis in die letzte Zeit immer von neuem Versuche gemacht wurden, den Nachweis des Bilirubins im Harn zu verfeinern, so ist das im wesentlichen aus dem praktischen Bedürfnisse zu erklären, am Krankenbett Bilirubinurie, selbst geringster Grade, zu erkennen, ohne die häufig umständlicheren Methoden der Blutuntersuchung heranziehen zu müssen.

---

[1]) Siehe auch F. Rosenthal: Die Pathogene der verschiedenen Formen des Ikterus beim Menschen. Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. Bd. 17, S. 308. 1924.

Stärkere Bilirubinurie erkennt man allerdings ohne weiteres am bräunlichen Aussehen des Harns und dem gelben Schüttelschaum, auch geringere Beimengung von Gallenfarbstoff ist an der gelblichen Farbe des Harns oder wenigstens der gelblichen Färbung des Sedimentes kenntlich.

Bei sehr geringer Bilirubinurie kann jedoch der sichere Nachweis des Bilirubins Schwierigkeiten bereiten. Die Gmelinsche Probe in ihren verschiedenen Modifikationen ist oft nicht empfindlich genug. Bei ihrer Ausführung wirkt auch ein erhöhter Indicangehalt störend. Gibt die Gmelinsche Probe kein Resultat, so gelingt häufig die Huppert-Salkowskische Probe, welche auf vorheriger Fällung des Bilirubins beruht. Der Harn wird durch einige Tropfen Na_2CO_3 alkalisiert und so lange mit Chlorcalciumlösung versetzt, bis keine Fällung mehr entsteht. Abfiltrieren des Niederschlags und Auswaschen mit Wasser. Der Niederschlag wird in einem Reagensglas mit Alkohol übergossen und unter Zusatz von HCl gelöst. Bei Anwesenheit von Gallenfarbstoff färbt sich die Lösung beim Knochen im Wasserbad erst grün, dann blau, violett und schließlich rot. Die Probe erfuhr von Hammarsten durch vorherige Isolierung des Bilirubins eine bedeutende Verfeinerung. Auch die späteren von Bouma, Steensma und Jolles angegebenen Proben beruhen auf einer Fällung des Bilirubins durch Chlorcalcium und nachheriger Oxydation des Gallenfarbstoffes mit alkoholischer Säurelösung verschiedener Zusammensetzung.

Zins verwendet neuerdings eine Säure-Nitritreaktion zur Oxydation des Bilirubins. Seine Methodik ist folgende: Zu $^1/_4$ Reagensglas des zu untersuchenden Harns werden nach Zusatz von 3—5 Tropfen einer 1%igen $NaNO_2$-Lösung einige Körnchen $BaCl_2$ zugefügt. Es wird gut durchgeschüttelt und filtriert. Das Filter nebst Niederschlag wird ausgebreitet und mit wenigen Tropfen 20% Trichloressigsäure beschickt. Bei Anwesenheit selbst von Spuren Bilirubins tritt Grünfärbung auf, von Biliverdin herrührend.

Ebenfalls auf vorheriger Fällung des Bilirubins und nachheriger Behandlung mit H_2O_2 beruht die kürzlich von A. Adler angegebene Probe: 5 ccm Harn werden mit 0,25 g Bariumchlorid versetzt, der Niederschlag zentrifugiert und mit 10 ccm HCl (4%) versetzt, umgeschüttelt und für einige Minuten in Wasser von 70—80 Grad gebracht. Es entsteht eine schöne Grünfärbung der überstehenden Flüssigkeit; bleibt diese aus, so ist sie bei Anwesenheit von Bilirubin sofort durch Hinzufügen einiger Tropfen von H_2O_2 zu erzielen. Die Grünfärbung ist charakteristisch für Bilirubin; Urobilin gibt einen rosaroten Farbenton.

Der einfachen Gmelinschen Probe überlegen sind auch die Jodreaktionen. Am bekanntesten ist die Trousseau-Dumontpellier-Rosinsche Reaktion (Überschichten des Harns mit 10fach verdünnter Jodtinktur, Auftreten eines grünen Ringes an der Berührungsstelle) oder die von Obermayer und Popper angegebene Modifikation (Unterschichten des Harns mit einem Reagens bestehend aus Tinct. Jodi (10%) 3,5, Kal. jod. 12,0; Natr. chlor. 75,0; Alkohol (95%) 125,0; Aqua dest. 625,0).

Pakuscher und Gutmann schütteln den Harn mit 0,5% Jodäther; das überschüssige Jod wird durch Ausziehen mit Äther entfernt. Bei Gegenwart von Gallenfarbstoff tritt eine grünblaue Färbung der wässerigen Schicht ein.

Silberstern verwendet eine Lösung von 0,5 g Jod in 36 g Äther oder noch besser in 76,5 g Chloroform. Auch diese Probe soll bei neutraler Reaktion empfindlicher als die Gmelinsche Probe-Reaktion sein.

Alle die genannten Proben beruhen auf Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin. Von ihnen grundsätzlich verschieden ist die Ehrlichsche Diazoreaktion.

A. Weiß empfiehlt sie neuerdings wieder, wie auch schon früher Krokiewicz, Plesch u. a. Ehrlich unterscheidet beim Harn eine primäre Diazoreaktion, welche bei Zusatz von Sulfanilsäure allein auftritt, und eine sekundäre nach Zusatz von Alkali. Die primäre Reaktion besteht in einer Vertiefung der gelben Harnfarbe; sie fällt sehr stark bei reichlichem Urobilingehalt des Harnes aus (sog. Eigelbreaktion). Beim Vorhandensein von Bilirubin tritt innerhalb der ersten Minute nach Zusatz der diazotierten Sulfanilsäure Rotfärbung mit einem violetten Farbenton ein. Zweckmäßig wird der Harn vorher mit einigen Tropfen Essigsäure angesäuert. Diese Reaktion ist zweifellos außerordentlich empfindlich, sicher empfindlicher als alle vorstehend genannten Proben. Bezüglich der Differentialdiagnose gegenüber Urochrom und Melanogen vergleiche die Ausführungen von Weiß. (Diese Ergebnisse Bd. 22 S. 139.)

An Stelle der Sulfanilsäure verwendet Hösch eine Lösung von Aminoacetophenon (0,2 g Aminoacetophenon + 0,54 ccm HCl + 20 ccm H_2O + 0,4 ccm $^1/_2$% $NaNO_2$). Diese

wird unter Alkoholzusatz zum Harn gegeben. Es entsteht zunächst eine grüne Phosphatfällung, die abfiltriert, in Salzsäure gelöst und mit Chloroform extrahiert wird. Das blaugefärbte Chloroform wird in Wasser bis zur Rotfärbung gewaschen und in Krystallisationsschalen verdunstet. Der aus Azobilirubinkrystallen bestehende Rückstand wird in einer bestimmten Menge von Säurealkohol gelöst und kann zur quantitativen Bestimmung mit einer Azobilirubinstandardlösung verglichen werden.

Ebenfalls zur quantitativen Schätzung verwendbar ist die von A. Adler angegebene auf einem ganz anderen Prinzip beruhende Methode. Der Harn wird mit $BaCl_2$ versetzt (0,25 g auf 5 ccm Harn). Der Niederschlag wird nach Zentrifugieren in 10 ccm salzsauren Alkohols (4 % HCl) aufgenommen und eine halbe Stunde stehen gelassen; es entsteht eine violette Farbe, die nach Zusatz von 1 ccm Chloroform und 1 ccm Alkohol sowie von 0,25 ccm konzentrierter Salzsäure einer schön blauen Farbe Platz macht.

Bilirubinnachweis im Stuhl.

Für den Nachweis des Bilirubins im Stuhle sind neben der Gmelinschen Probe vor allem die Schmidtsche Sublimatprobe (Verreiben des Stuhls mit konzentrierter Sublimatlösung, worauf nach längerem Stehen bei positivem Ausfall Rotfärbung eintritt) und die Grigaultsche Eisenchloridreaktion im Gebrauch. Adlersberg und Porges haben in Anlehnung an Fouchet und Grimbert sowie Vogl und Zins (s. S. 440) die Trichloressigsäure zum Nachweis des Bilirubins empfohlen. Die mit der 20 %igen Säure verriebenen Stuhlteilchen färben sich bei Anwesenheit von Bilirubin grünlich, bei solcher von Urobilin rötlich. Auch lassen sich beide Farbstoffe nebeneinander nachweisen.

II. Der Bilirubinämie.

Wie schon hervorgehoben wurde, haben manche pathologisch-chemische Probleme eine wesentliche, auch der funktionellen Diagnostik zugute kommende Förderung dadurch erfahren, daß man die Untersuchung vom Harn ins Blut verlegte. Beim Ikterus war das, wie auch sonst, zunächst eine methodische Frage, die erst befriedigend gelöst werden konnte, als Verfahren gefunden waren, welche selbst feinste Schwankungen im Gallenfarbstoffgehalt des Blutes zu verfolgen gestatteten. Allerdings waren schon früher zahlreiche Methoden zum Nachweis und zur quantitativen Schätzung des Bilirubins angegeben, als Ausdruck des Interesses, welches der Anwesenheit von Gallenfarbstoff im Blute als einem wichtigen Teilsymptome der Gelbsucht schon seit langem entgegengebracht wurde. Als Begründer der chemischen Studien über den Gallenfarbstoff im Blute haben vor allem französische Autoren, Hayem, Gilbert, Herrscher, Lereboullet u. a. zu gelten. Später hat vor allem Scheel sich damit beschäftigt. Die ältere Literatur ist bei Scheel, zahlreiche kritische Bemerkungen über die älteren im ganzen wenig befriedigenden Methoden sind in der Arbeit von Feigl und Querner zu finden.

Wir beschränken uns daher darauf, Methoden anzuführen, welche aus der neuesten Zeit stammen.

I. Einfache colorimetrische Methoden.

Das von Meulengracht ausgearbeitete Verfahren beruht auf einem direkten Vergleich der Farbenintensität der gelben Farbe des Serums mit einer Standardlösung von Kaliumbichromat. Abgesehen von der Unmöglichkeit, andere im Serum vorkommende Farbstoffe (besonders die lipochromen Pigmente) vom Gallenfarbstoff unterscheiden zu können, ergibt die Methode gerade bei niedrigem Bilirubingehalt, dessen Feststellung meist vorwiegend interessiert, ungenaue Werte, bei hohem Farbstoffgehalt sind die Resultate besser. (Holzer und Mehner.)

II. Methoden, welche auf der Oxydation von Bilirubin zu Biliverdin beruhen.

Mehrere Autoren (Gilbert, Scheel, Feigl und Querner u. a.) haben unter Benutzung der Gmelinschen Reaktion die quantitative Bestimmung des Bilirubins im Blute versucht. Aus jüngster Zeit sei die Methode von Herzfeld erwähnt. Er verwendet, wie schon vorher Feigl und Querner zur Oxydation des Bilirubins das Hammarstensche Reagens (1 Vol. 25% NO_3H + 19 Vol. 25% HCl; davon 1 Vol. auf 4 Vol. Alkohol; stets frisch herzustellen). Die Bestimmung geschieht durch Verdünnung des Serums und Vergleich der Grünfärbung mit einer Eichungstabelle. Das normale Serum enthält 1,6—6 mg-% Bilirubin.

Vogl und Zins geben eine einfache Methode an, um pathologische Bilirubinämie zu erkennen: 0,5 ccm Serum werden in einem Uhrschälchen mit 1 ccm 20%igen Trichloressigsäure gefällt, verrührt und filtriert. Nach Trocknen des Rückstandes über einer Gasflamme zeigt sich bei positivem Ausfall Grünfärbung. Die Seren normaler Individuen geben eine negative Reaktion.

III. Methoden, welche auf Überführung des Bilirubins in einen Azofarbstoff beruhen.

Auf Grundlage der bekannten Arbeiten von Ehrlich, Pröscher, Formanek sowie Orndorff und Teeple hat Hijmans v. d. Bergh eine außerordentlich brauchbare Methode zur quantitativen Bestimmung des Bilirubins geschaffen, welche auf der Verwertung der Diazoreaktion beruht. Nach Kuppelung mit einem Diazoniumsalz ist das Azobilirubin in neutraler Lösung schön rot, in saurer Lösung blauviolett gefärbt.

Die quantitative Bestimmung wird nach H. v. d. Berghs Originalvorschrift in folgender Weise ausgeführt: 0,5 ccm Serum werden mit 1 ccm absolutem Alkohol gefällt, zentrifugiert und die alkoholische Bilirubinlösung abgegossen. Zu 1 ccm dieser Lösung werden 0,25 ccm frisch bereitetes Diazoreagens (25 ccm Sulfanil-Salzsäure und 0,75 ccm 0,5%ige NO_2Na) und 0,5 ccm Alkohol zugefügt und die Rotfärbung im Autenriethschen Colorimeter mit einer Vergleichslösung von Eisenrhodanat verglichen. Im normalen Serum findet man das Bilirubin in einer Verdünnung von 1 : 200 000 = 1 Bilirubineinheit.

Beim Nachweis kleiner Bilirubinmengen bereitet die H. v. d. Berghsche Methode oft Schwierigkeiten. Auch bei reichlichem Bilirubingehalt entstehen infolge der starken Affinität des Bilirubins zum Eiweißniederschlag Verluste.

Thannhauser und Andersen haben, um diese zu vermeiden, sowie um eine günstige H-Ionenkonzentration herzustellen, die Probe in folgender Weise verändert: Die Kuppelung wird ohne Alkoholzusatz vorgenommen. Nach erfolgter Kuppelung werden zu dem Serum 58 ccm 96%iger Alkohol und 2 ccm Ammoniumsulfatlösung zugesetzt. Es wird zentrifugiert und 0,1 ccm HCl zugefügt.

Eine von Haselhorst angegebene Modifikation betrifft die Vergleichslösung, welche aus einer Lösung von Bordeaurot, der etwas alkoholische Methylenblaulösung zugesetzt ist, besteht. Die Standardlösung befindet sich in einem nach Art des Sahlischen Hämoglobinometers konstruierten Apparat und ist auf den Normalwert von einer Bilirubineinheit eingestellt. Nach entsprechender Verdünnung kann der Bilirubinwert auf der Skala des Röhrchens abgelesen werden. Die erhaltenen Werte sollen höher sein als die nach der Hijmans v. d. Berghschen Methode; ein weiterer Nachteil ist auch hier die Schwierigkeit der Bestimmbarkeit niedriger Werte (Holzer und Mehner).

Die feineren quantitativen Bilirubinbestimmungen, besonders mittels der vorwiegend angewandten Hijmans v. d. Berghschen Methode, haben zu Ergebnissen geführt, die im folgenden besprochen werden sollen.

Schon das Blutserum des gesunden Menschen enthält Spuren von Bilirubin, meist nicht mehr als 0,3—0,5 Bilirubin-Einheiten. Ein höherer Bilirubinspiegel, bis zu $2^1/_2$ Einheiten, scheint als Eigentümlichkeit von Rassen und Familien mit gelblicher Haut und Schleimhäuten gelegentlich vorzukommen (familiäre Cholämie Gilberts, physiologische konstitutionelle Hyperbilirubinämie H. van den Berghs).

Die physiologische Bilirubinämie könnte man auf eine gewisse „Undichtigkeit“ der Leberzelle zurückführen, die etwa der „Undichtigkeit“ der

Nieren bei normalem Blutzuckergehalt an die Seite zu setzen wäre. Wir hätten darin das physiologische Analogon zu dem, was bei gewissen Ikterusformen in erhöhtem Maße eintritt, einem gesteigerten Übertritt von Gallenfarbstoff in Lymphe bzw. Blut, einen Vorgang, den bekanntlich Minkowski als Parapedese, Liebermeister als Akathexie (ἀκάθεκτος nicht zurückgehalten), Pick als Paracholie bezeichnet haben[1]). Die physiologische Bilirubinämie wäre also bereits der Ausdruck einer wenn auch noch so geringen Funktionsstörung der Leber, wofür als weiterer Anhaltspunkt dienen könnte, daß nach 24stündigem Hungern der Bilirubinspiegel des Blutes um 20—200% steigt (Meyer und Knüpffer, Meyer und Heinel), weil die Leber, die, wie wir nach Erfahrungen vom Kohlenhydratstoffwechsel her wissen, gegenüber Nahrungskarenz außerordentlich empfindlich ist, durch den Hungerzustand funktionell geschädigt wird. Auch ins Bereich des Normalen fallende individuelle Schwankungen des Bilirubingehaltes werden, besonders von Gilbert und Lereboullet, auf leichte Störungen der Gallensekretion zurückgeführt (Tempérament bilieux, Terrain hépatique).

Auch die physiologische Bilirubinämie der Neugeborenen beruht nach Yllpö darauf, daß die Leber der Neugeborenen noch einige Zeit nach der Geburt einen Teil des Gallenfarbstoffs ins Blut übertreten läßt, wie dies jede fötale Leber tut. Man kann sich vorstellen, daß letztere bezüglich ihrer einzelnen Funktionen noch nicht genügend differenziert ist und daher einen Teil des gebildeten Bilirubins statt in die Gallencapillaren ins Blut übertreten läßt.

Vielleicht kann auf Grund neuerer Untersuchungen die normale Bilirubinämie bzw. Hyperbilirubinämie des Erwachsenen zum Teil wenigstens auf Resorption von Bilirubin aus dem Darm ins Blut zurückgeführt werden, wofür besonders Retzlaff eintritt. Ebenso wie für das Urobilin hatte man zwar immer schon auch für Bilirubin eine gewisse Rückresorption aus dem Darme zur Leber angenommen, von der aus es wieder mit der Galle ausgeschieden werde (Wertheimer, Quincke, Hoppe-Seyler). Retzlaff aber konnte durch Tierexperimente wahrscheinlich machen, daß die nach Einbringung von Galle ins Duodenum im großen Kreislauf sich zeigende Bilirubinvermehrung durch direkten Übertritt von Darmbilirubin auf dem Wege durch die Lymphgefäße des Mesenteriums und den Ductus thoracicus zustande kommt. Auch nach Einführung von Magnesiumsulfat oder Wittepepton ins Duodenum zeigte sich der Bilirubinspiegel des Blutes erhöht (Retzlaff, Meyer-Heinelt), was ebenfalls durch Bilirubinresorption bedingt sein könnte. Selbst die Einlegung einer Duodenalsonde allein führte zur Verstärkung der Bilirubinämie; dies könnte ebenfalls durch kontinuierlichen Abfluß von Galle, als Folge des durch den Sondenreiz bewirkten Offenstehens des Sphincter Oddi und vermehrter Resorption der Galle aus dem Darm erklärt werden. Nach Nahrungsaufnahme ist sowohl bei Gesunden wie bei Leberkranken eine Bilirubinerhöhung festzustellen (Retzlaff), die allerdings nach 2—4 Stunden von einer Hypobilirubinämie abgelöst wird (Meyer-Heinelt).

Jedenfalls scheint beim Zustandekommen der physiologischen Bilirubinämie Rückresorption von Darm-Bilirubin ins Blut eine gewisse Rolle zu spielen, wenn auch nicht ganz von der Hand zu weisen ist, daß unter dem

[1]) F. Rosenthal (l. c. S. 323) hebt gegenüber Eppinger, der die Parapedese-Theorie bekämpft, mit Recht hervor, daß diese Vorstellung mit unseren heutigen Anschauungen von der Permeabilität der Zellen gut vereinbar ist.

Einfluß der duodenalen Einführung bestimmter Stoffe eine erhöhte Produktion von Gallenfarbstoff ausgelöst wird, wobei infolge physiologischer „Durchlässigkeit“ der Leberzelle ein Teil des abgesonderten Bilirubins ins Blut übertritt.

Immerhin ist diese physiologische Bilirubinämie mit ihren schon unter physiologischen Verhältnissen sich vollziehenden Erhöhungen des Grund- oder Nüchternwertes nicht sehr beträchtlich; sie geht selten über 1—1,5 Einheiten hinaus. Dauernde Erhöhung über diesen Wert, etwa bis zu 4 Einheiten, ist pathologisch und wird bei einer Reihe von Leberkrankheiten bzw. mit Leberstörungen einhergehenden anderen Krankheiten beobachtet. Dabei braucht kein Gallenfarbstoff im Harn oder Gelbfärbung der Haut nachweisbar zu sein: man spricht von latentem Ikterus (Lepehne).

Dieser latente Ikterus oder die latente Bilirubinämie finden sich bei verschiedenen Krankheitszuständen. Wir sehen sie im Beginne eines Obstruktionsikterus oder des sog. katarrhalischen Ikterus oder sonstiger hepatischer Ikterusformen, bevor die Imbibition der Gewebe mit Gallenfarbstoff erfolgt, aber schon die Ursache für die Entstehung der Bilirubinämie gegeben ist. Ferner besteht oft bei Stauungsleber, bei Lebercirrhose, Cholelithiasis, Lebertumoren sowie bei Infektionskrankheiten und bei einer Reihe von Blutkrankheiten ein solch erhöhter Bilirubingehalt des Serums.

Bei Cholelithiasis werden im Anfalle 1—3 Bilirubineinheiten im Serum gefunden, während im Intervall in 70% der Fälle normale Bilirubinwerte vorhanden sind (H. v. d. Bergh, Meulengracht, Botzian, Feigl- Querner, Lepehne, Hetenyi, L. Strauß, Retzlaff u. a.). Daher kann bei Koliken unsicherer Herkunft die Serumuntersuchung auf Gallenfarbstoff die Diagnose der Gallenstein-Kolik sichern. In Fällen, die als Ulcus ventriculi gehen, zeigt Hyperbilirubinämie häufig an, daß es sich um chronische Cholecystitiden mit atypischen Beschwerden und funktioneller Leberschädigung handelt (L. Straus). Allerdings werden auch in Fällen von Ulcus duodeni erhöhte Bilirubinwerte gefunden (Hadlich, Westphal).

Bei der Stauungsleber höheren Grades wird Hyperbilirubinämie nicht vermißt; bei Klappenfehlern kündigt ihr Auftreten die beginnende Dekompensation an, während ihr Verschwinden mit Beseitigung der Herzinsuffizienz parallel geht.

Auch bei den übrigen Leberkrankheiten (Cirrhose, Tumoren) findet sich in einem größeren Prozentsatz der Fälle ein latenter Ikterus. Bei metastatischen Lebertumoren fehlt die Hyper - Bilirubinämie häufig (Lepehne, Botzian, Meulengracht, Strauß, Retzlaff); hier scheint es nur dann zur Erhöhung des Bilirubinspiegels zu kommen, wenn eine Kompression der abführenden Gallenwege Gallenstauung bedingt.

Hyperbilirubinämie zeigt sich ferner im Gefolge vieler andersartiger Erkrankungen, bei denen auch schon früher aus anderen Gründen eine Mitbeteiligung der Leber bzw. zum mindesten eine funktionelle Störung derselben angenommen wurde. Hier sind die verschiedenen Infektionskrankheiten (Typhus, Scharlach, Diphtherie, Pneumonie, Tetanus, schwere Tuberkulose, Sepsis) zu nennen. Bei der Lues wird etwa in $10^0/_0$ der Fälle Bilirubinämie beobachtet. Nach Quecksilberbehandlung allein tritt niemals eine Verstärkung der Bilirubinämie ein, wohl aber in vereinzelten Fällen nach Salvarsan-Injektionen (Erhöhung um das 2—3fache der Norm, Linser, Klöppel).

Während der Gravidität, die bekanntlich die Leber funktionell schädigen kann, scheint Steigerung des Bilirubinwertes relativ häufig vorzukommen. Die meisten Autoren fanden bei normalen Schwangeren in 30—50% der Fälle einen erhöhten Bilirubinspiegel (Lepehne, Linzenmeier, Nürnberger, Mandelbaum u. a.). Mittels der Vogl-Zinsschen Oxydationsprobe wiesen Herrmann und Kornfeld bei sämtlichen Graviden im Gegensatz zu normalen Frauen Bilirubin im Serum nach.

Yllpö stellte bei allen Neugeborenen eine Bilirubinämie (latenten Ikterus) fest, die erst nach Überschreitung einer bei den einzelnen Kindern etwas variierenden Grenze der Gallenfarbstoffmengen im Blut als Hautikterus (Icterus neonatorum) sichtbar wird.

Ganz allgemein bekannt ist Hyperbilirubinämie als Begleitsymptom von Blutkrankheiten (H. v. d. Bergh). Bei den mit hämolytischen Prozessen einhergehenden Erkrankungen ist sie fast immer nachweisbar; so bei dem hämolytischen Ikterus und der perniziösen Anämie im Gegensatz zu den aplastischen und sekundären Anämien. Auch bei der Polycythämie ist der Bilirubingehalt wenigstens in gewissen Stadien erhöht, wahrscheinlich weil auch hier hämolytische Vorgänge interferieren (Lepehne, Hetenyi, Strauß, Retzlaff); in einzelnen Fällen von akuter Leukämie, in denen Störungen der Leberfunktion infolge leukämischer Veränderungen der Leber vorhanden, wird ebenfalls ein höherer Bilirubinspiegel beobachtet (Retzlaff).

Der latente Ikterus wird zum manifesten, wenn der Bilirubinspiegel auf über 4 Einheiten steigt; es erscheint dann auch meistens Bilirubin im Harn. Beim ikterischen Neugeborenen ist offenbar die Ausscheidung des Gallenfarbstoffs durch die Nieren erschwert, man findet daher selten Bilirubinurie trotz starker Bilirubinämie (Yllpö, Adler).

Für das Sichtbarwerden des Ikterus der Haut spielt wahrscheinlich neben der Konzentration des Bilirubins im Blute auch die spezifische Durchlässigkeit der Gefäßendothelien eine Rolle; es kommen Fälle vor, in denen Gelbsucht der Haut und Scleren noch nicht nachweisbar sind, trotzdem der Harn Bilirubin enthält (Schürer). Anderseits kann bei abklingendem Ikterus, trotz Abfalls des Blutbilirubins unter den genannten Schwellenwert und fehlenden Harnbilirubins die Hautfärbung noch vorhanden sein, da die Gewebe den Farbstoff relativ lange festhalten.

Im allgemeinen ist aber für das Zustandekommen von Hautikterus und Bilirubinurie der oben bezeichnete Schwellenwert nötig. Die Bilirubinwerte, welche bei vollausgebildeten Ikterusfällen im Serum schließlich gefunden werden, wechseln stark; beim absoluten Obstruktionsikterus werden Werte bis zu 50 Einheiten beobachtet.

Neben dem wichtigen Fortschritt der Erkenntnis der latenten Hyperbilirubinämie haben die Untersuchumgen Hijmans v. d. Berghs aber auch noch in anderer Hinsicht interessante Ergebnisse gehabt.

Schon in seiner erwähnten Monographie hat der Autor hervorgehoben, daß bilirubinhaltige Sera Verschiedenheiten in der Diazoreaktion aufweisen, indem manche Sera, z. B. solche von Kranken mit Icterus catarrhalis, Choledochusverschluß usw. ohne vorherigen Alkoholzusatz die Reaktion geben, die Sera von an perniziöser Anämie oder hämolytischem Ikterus leidenden

Individuen dagegen nur nach Alkoholzusatz. Er bezeichnete den ersteren Reaktionstypus als direkte, letzteren als indirekte Diazoreaktion.

Feigl und Querner, besonders aber Lepehne, haben bei der direkten Reaktion 3 weitere Formen unterschieden: die prompte, die verzögerte Reaktion und den zweiphasigen Ausfall, so zwar, daß die prompte Reaktion innerhalb der ersten 10—30 Sekunden maximale Rotfärbung zeigt, die verzögerte erst nach 1—10 Minuten und später beginnt unter allmählicher Verstärkung ihrer Intensität, während bei der zweiphasigen Reaktion sofort nach Zusatz des Reagens eine geringe Rotfärbung entsteht, die aber erst allmählich nach 2 bis 3 Minuten und mehr sich verstärkt. Ehe wir auf die Erklärung dieses verschiedenen Reaktionsverlaufes eingehen, sei kurz besprochen, bei welchen Erkrankungen der Leber sich diese qualitativ differenten Reaktionen finden, wobei wir eine Zusammenstellung von Lepehne zugrunde legen:

I. Direkte prompte Diazoreaktion wird beobachtet bei:
mechanischem Stauungsikterus,
sog. Icterus catarrhalis[1]),
Icterus lueticus und Salvarsanikterus,
Ikterus bei akuter gelber Leberatrophie,
Ikterus bei Phosphor- und Chloroformvergiftung (Rosenthal-Meier),
Ikterus bei Cholangitis,
Icterus septicus (vgl. z. B. Blum),
hämolytischer Ikterus zur Zeit der Krise und nach Splenektomie (Feigl und Querner, Botzian),
latentem Ikterus in den Initialstadien der genannten Erkrankungen und bei Lebertumoren sowie bei schwerer Stauungsleber,
Cholelithiasis im Anfall, seltener im Intervall (v. d. Bergh, Meulengracht, Botzian, Lepehne u. a.).

II. Direkte verzögerte Reaktion findet sich bei
hämolytischem Ikterus,
Icterus neonatorum,
leichter Stauungsleber,
beim Abklingen des Ikterus bei den unter I. genannten Zuständen.

III. Direkte zweiphasige Reaktion findet sich bei
der Heilung der unter I. genannten Zustände oder bei leichteren Formen dieser Erkrankungen.

Zeitlicher Ablauf der Reaktion (verzögert) ist fast identisch mit indirekter Reaktion.

Über die Ursachen des verschiedenen Ablaufes der Reaktion bzw. den Unterschied zwischen direkter und indirekter Reaktion hat sich bekanntlich eine lange Diskussion entwickelt.

Hijmans v. d. Bergh äußerte zuerst auf Grund des von ihm festgestellten Befundes, daß eine neutrale wässerige Bilirubinatlösung nicht, wohl aber nach Zusatz von Alkohol die Kuppelung mit dem Diazoniumsalz eingeht, während menschliche Galle, selbst mit Wasser versetzt, eine prompte Reaktion gibt, die Vermutung, daß in den direkt reagierenden Seren bestimmte Stoffe enthalten seien, welche sich auch in der Galle fänden. Andere Autoren (Feigl und Querner, Rosenthal und Holzer) dachten bei indirekt reagierenden Seren an eine „Maskierung" des Bilirubins durch Bindung an Lipoide oder Eiweiß. Diese Erklärung mußte alsbald aber wieder fallen gelassen werden (Rosenthal und Meier).

Thannhauser dachte an die wechselnde Teilchengröße des kolloidal gelösten Bilirubins, also an den Lösungszustand des Bilirubins im Serum als Ursache der indirekten Reaktion;

[1]) Es werden aber auch Fälle von typischem Icterus catarrh. beobachtet, bei denen die Diazoreaktion indirekt verläuft, ebenso solche von schwerem Stauungsikterus (z. B. Schiff und Eliasberg).

auch Leschke will bei Ultrafiltration unter hohem Druck durch dünne Kolloidmembranen Unterschiede in der Teilchengröße des direkten und indirekten Bilirubins gefunden haben. K. Grunenberg beobachtete, daß Serumbilirubin, welches die direkte Reaktion gibt, zum größten Teil chloroformunlöslich, „indirektes" Bilirubin dagegen chloroformlöslich ist, und machte auf Grund experimenteller Untersuchungen die Annahme, daß die Veränderung der Chloroformlöslichkeit in den Gallenwegen unter Einwirkung von Alkali vor sich gehe. Alle diese Befunde und Erklärungen befriedigen aber nicht recht.

Die völlige Aufklärung des Wesens der verschiedenen Reaktionen gelang erst Erich Adler und Leo Strauß durch ihre kürzlich veröffentlichten wertvollen Untersuchungen. Diese beiden Autoren fanden, daß die Kolloide des Blutserums bzw. ihre Verteilung für den Ablauf der Reaktion maßgebend sind. Nach Entfernung der Globulinfraktion geben ursprünglich verzögert kuppelnde Sera prompte Reaktion. Übereinstimmend damit geben bilirubinhaltige Sera um so prompter die Diazoreaktion je niedriger ihr Globulingehalt ist. Anderseits verzögert Globulinzusatz den Eintritt der Diazokuppelung. Entsprechend fanden Adler und Strauß bei allen destruierenden Leberprozessen mit Ikterus und prompter direkter Reaktion, ebenso bei schwerem Stauungsikterus eine deutliche Verminderung des Globulingehaltes. Bei leichter Gelbsucht (z. B. im Gefolge von Cholelithiasis) mit zweiphasigem Reaktionsverlauf waren die Werte des Globulins weniger herabgesetzt. Bei leichter Stauungsleber war entsprechend dem normalen Globulingehalt des Serums die direkte Reaktion negativ, während bei schwerer Stauungsleber und stark erniedrigter Globulinfration der Ausfall der Reaktion ein prompter war. Bei hämolytischem Ikterus mit indirekter Reaktion wurde, wie zu erwarten, ein normaler Globulinbefund erhoben.

Damit sind die engen Beziehungen, welche zwischen der verschiedenen Art des Reaktionsverlaufes und dem Globulingehalt des Blutserums bestehen, klargelegt. Adler und Strauß gingen aber noch einen Schritt weiter und führten die Beeinflussung des Reaktionsverlaufes durch die Globuline auf ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften zurück: ihre im Vergleich zu den Serumalbuminen niedrigere Dispersität, ihre dementsprechend höhere Viscosität und ihren höheren Quellungsdruck. In der Tat ließ sich denn auch zeigen, daß alle Eingriffe, welche die Viscosität und den Quellungsdruck herabsetzen, z. B. Zufügen von Alkohol oder entquellenden Salze der lyotropen Reihe oder bestimmten entquellenden Pharmaca (Coffein, Harnstoff, Novasurol, gallensaure Salze), die Diazoreaktion im Serum beschleunigen, während umgekehrt Eingriffe, welche den Quellungsdruck erhöhen (Zufügen von Gummi oder Cholesterin), die Reaktion verzögern. Auch durch intravenöse Injektion von entquellenden Mitteln, z. B. Novasurol, konnte eine vorher indirekte Reaktion in eine direkte umgewandelt werden.

So sehen wir, daß der wechselnde Ausfall der Bilirubinreaktion einzig und allein durch Differenzen in der Zusammensetzung der Kolloide des Serums bedingt ist.

Welchen Fortschritt in diagnostischer und pathogenetischer Hinsicht hat nun das Studium der Bilirubinämie gezeitigt? Wir verdanken ihr in erster Linie die Kenntnis des latenten Ikterus bzw. der latenten Bilirubinämie, die schon frühzeitig die Diagnose von Funktionsstörungen der Leber ermöglicht. Wenn auch bei den meisten mit latentem Ikterus einhergehenden Leberaffektionen die klinischen Erscheinungen meist so im Vordergrund stehen, daß der latente Ikterus nur ein für die Erkenntnis der Krankheit relativ unwichtiges

Lebersymptom ist, so besitzen wir aber bei der Cholelithiasis, dem subphrenischen Absceß und anderen Zuständen, deren Abgrenzung von ähnlich verlaufenden Krankheitsbildern (gastrale Koliken, paranephritische Prozesse) oft schwierig ist, in dem erhöhten Bilirubinspiegel ein die Differentialdiagnose wesentlich erleichterndes Symptom, indem der Bilirubinwert bei Affektionen in der Nachbarschaft der Leber erhöht ist, bei Erkrankungen anderer Organe aber nicht.

Die Ursache der latenten Bilirubinämie ist wohl immer in einer durch den zugrunde liegenden Krankheitsprozeß bedingten Schädigung des Leberparenchyms zu suchen.

Somit ist der Hyperbilirubinämie ein hoher diagnostischer Wert beizumessen, einen tieferen Einblick in die Art der Leberfunktionsstörung gestattet sie aber nicht. Um so mehr glaubte man aus dem verschiedenen Verhalten der bilirubinämischen Sera gegenüber der Diazoreaktion wichtige Schlüsse auf die Pathogenese der verschiedenen Ikterusformen machen zu können. Auf alle Einzelheiten braucht hier im Hinblick auf die schon erwähnten Arbeiten von Lepehne und Aschoff in den früheren Bänden dieser Ergebnisse nicht eingegangen zu werden; nur folgendes sei hervorgehoben:

Man kann die zahlreichen uns klinisch entgegentretenden Formen des Ikterus vom Standpunkt der Pathogenese in 3 Gruppen einteilen: den Obstruktions- oder Stauungsikterus, den hepatischen Ikterus (Icterus simplex, infectiosus, toxicus, Ikterus bei Parenchymerkrankungen der Leber) und den Icterus haemolyticus. In einer großen Zahl von Fällen der zweiten Kategorie kann der Ikterus nicht auf anatomische Veränderungen der Leber, sondern nur auf funktionelle Störungen der Leberzellen zurückgeführt werden.

Welcher Art diese sind, darüber wird man verschiedener Meinung sein können, je nach dem Standpunkt, den man in der Frage der Bedeutung der Leberzelle für die Bildung des Gallenfarbstoffes einnimmt. Verlegt man seine Produktion ausschließlich in die Kupfferzellen, so könnte die zum Ikterus führende funktionelle Störung dadurch zustande kommen, daß die Leberzellen das ihr von den Sternzellen gelieferten Bilirubin nicht in die Gallenwege ausscheiden können und daher je nach dem Umfange der Störung in mehr oder weniger hohem Grade ins Blut übertreten lassen. Erkennt man aber, wenigstens für den Menschen, den Primat der Leberzelle hinsichtlich der Gallenfarbstoffbildung an, so wird man etwa im Sinne der Minkowskischen Lehre, an eine Störung der Polarität der Leberfunktion denken, die eine Sekretion des Bilirubins in falscher Richtung zur Folge hat. Im Effekt dürfte beides das gleiche sein.

Jedenfalls glauben auch die Anhänger der anhepatocellulären Bilirubinogenese, daß beim hepatischen Ikterus das Bilirubin in irgendeiner Weise mit den Leberzellen in Verbindung gestanden hat, ehe es ins Blut übertritt, daß es also bei vorhandener Gallenstauung, infolge der Unmöglichkeit in die Gallenwege sezerniert zu werden, die Leberzellen wieder verläßt und in die Lymphbahnen bzw. die Blutgefäße gelangt. Weil nun beim hepatischen Ikterus und besonders beim Stauungsikterus das im Serum vorhandene Bilirubin die direkte Diazoreaktion gibt, hat man es auch mit dem Namen „Stauungsbilirubin“ belegt (H. v. d. Bergh, Lepehne) und dieses in Gegensatz gestellt zu dem die indirekte Reaktion gebenden Bilirubin. Der Schwerpunkt wurde darauf gelegt, daß dieses „funktionelle“ Bilirubin nicht mit den Leberzellen in Berührung

gewesen ist und daher nicht die Veränderungen zum Stauungsbilirubin durchgemacht hat, weil es eben von den Reticuloendothelien der Milz bzw. der Kupfferzellen direkt ins Blut abgegeben wird. Das indirekte Bilirubin wäre demnach anhepatocellulären, das direkte hepatocellulären Ursprungs.

Diese besonders von Lepehne vertretene Auffassung hat von verschiedenen Seiten (z. B. Thannhauser) Widerspruch erfahren. Sie kann um so weniger aufrecht erhalten werden, als sich Differenzen chemischer oder sonstiger Art zwischen beiden Bilirubinen nicht ergeben haben, sondern der Unterschied in ihrem Verhalten bei der Diazoreaktion einfach auf kolloidchemischen Veränderungen des Blutplasmas beruht, die ihrerseits freilich von der Leberfunktion abhängig sind und anzeigen, daß, abgesehen von der Funktionsstörung hinsichtlich der Gallenfarbstoffsekretion noch andere tiefergreifende, in das Gebiet des Eiweißstoffwechsels hinüberspiegelnde Alterationen der Lebertätigkeit vorhanden sind. Je schwerer diese Störung, desto ausgesprochener sind die Veränderungen der Kolloidstabilität des Blutserums.

Demnach zeigt die direkte Diazoreaktion an, daß gleichzeitig noch eine andere Störung der Leberfunktion vorhanden ist. Da diese aber nicht immer von gleicher Schwere, werden die verschiedenen Modifikationen im Reaktionsverlauf nicht nur bei verschiedenen Fällen, sondern auch im Dekursus einer einzelnen Krankheit erklärlich. So kann man in demselben Falle von Icterus catarrhalis oder von Leberstauung alle Stadien zwischen den beiden extremen Verlaufsarten der Reaktion beobachten, entsprechend der Besserung bzw. Verschlechterung der zur Kolloidstabilität des Serums in Beziehung stehenden Leberfunktion.

Im Gegensatz dazu besagt die dauernd indirekte Reaktion beim Gesunden, beim hämolytischen Ikterus und der perniziösen Anämie und beim Icterus neonatorum, daß die kolloidale Zusammensetzung des Blutserums nicht geändert ist, also jene andere, die hepatischen Ikterusformen begleitende Störung des Leberstoffwechselns fehlt. Man kann daraus in der Tat eine pathogenetische Sonderstellung des hämolytischen Ikterus herleiten, wie es auch aus anderen Gesichtspunkten bereits geschehen ist. Aber ein stringenter Beweis für eine anhepatocelluläre Gallenfarbstoffbildung ist damit noch nicht erbracht: es könnte z. B. die Hyperbilirubinämie auch durch verstärkte Resorption des im Übermaß gebildeten Bilirubins aus dem Darme erklärt werden (Retzlaff), ein Punkt, der in Zukunft vielleicht größere Beachtung verdient, als bisher.

Was den Icterus neonatorum betrifft, so haben Lepehne, Knöpfelmacher und Kohn, Schiff und Färber diesen auf Grund des Befundes der verzögerten direkten Reaktion in die Gruppe des hämolytischen Ikterus einreihen wollen. Lepehne glaubt sogar, daß das ganze im Blute der ikterischen Kinder kreisende Bilirubin außerhalb der Leber gebildet werde. Aus dem Gesagten ergibt sich, daß dieser Schluß nicht berechtigt ist. Das Verhalten der Diazoreaktion zeigt auch hier, daß eine tiefergreifende Schädigung der Leber nicht vorliegt, was mit der oben erwähnten Auffassung des Icterus neonatorum als einer noch aus dem Fötalleben stammenden einfachen Funktionsschwäche der Leber gut übereinstimmt.

Um abschließend ein Wort über die klinische Bedeutung des verschiedenen Verlaufes der Diazoreaktion zu sagen: der Ausfall der Reaktion gibt, wie auch schon H. v. d. Bergh betonte, die Möglichkeit, den hämolytischen Ikterus von

allen anderen Ikterusformen zu unterscheiden. Eine Differenzierung der letzteren gestattet er nicht, so erwünscht dies auch oft wäre. In prognostischer Hinsicht ist aber bei den hepatischen Ikterusformen die Abnahme der Promptheit der Reaktion als günstiges Symptom zu bewerten.

III. Das Urobilin.

1. Allgemeines.

Das Urobilin bzw. sein Chromogen, das Urobilinogen, ist ein Reduktionsprodukt des Bilirubins. Diese Körper sind dank der Untersuchungen H. Fischers hinsichtlich ihrer chemischen Struktur gut durchforscht, während in physiologischer und besonders pathologisch-physiologischer Beziehung eine völlige Klärung des Urobilinproblems trotz jahrzehntelanger Arbeit noch nicht erzielt ist. Wer sich für die historische Entwicklung der Frage interessiert, sei auf die ausgezeichnete Abhandlung von F. Meyer - Metz im 12. Bande dieser Ergebnisse hingewiesen. Hier sollen auf Grund neuerer Forschungen diese Fragen nur so weit berührt werden, als es für die funktionelle Leberdiagnostik nötig ist.

Es kann heute als sicher angenommen werden, daß die Hauptmenge des Urobilins im Darme aus Bilirubin entsteht, und zwar durch die reduzierende Tätigkeit der Darmbakterien (enterogene Urobilinogenie). Der Befund Friedrich Müllers, daß aus Gallenfarbstoff durch Versetzen mit Stuhl Urobilin entsteht, und sein viel zitierter Versuch, daß bei Kranken mit Choledochusverschluß nach Verfütterung von Galle Urobilinausscheidung in Harn und Faeces auftritt, bilden die Stütze der enterogenen Theorie.

Die Frage der Urobilinbildung wurde später nach der bakteriologischen Seite von verschiedenen Autoren (Beck, Fischler, Thomas, Steensma, Esser) mit wechselnden Ergebnissen bearbeitet; Kämmerer und Miller haben neuerdings gezeigt, ein wie außerordentlich komplizierter Prozeß die enterogene Urobilinbildung ist. Sie ist abhängig von der Art der Darmflora, vor allem von der Anwesenheit gewisser obligater Anaerobier, von dem Gleichgewichtszustand zwischen Fäulnis und Gärungsvorgängen, schließlich von der für die Anaerobierflora günstigen oder ungünstigen H-Ionen-Konzentration[1]. Daher ist auch die Art der Ernährung, wegen der Abhängigkeit der Darmflora von ihr, für die Stärke der Urobilinbildung von großer Bedeutung, ein Punkt, der auch bei den später zu erörternden Fragen erhebliche Beachtung verdient.

An der Tatsache der enterogenen Urobilinbildung kann demnach nicht gezweifelt werden, selbst wenn, wie es von seiten Weltmanns geschehen ist, gegen den Friedrich Müllerschen Grundversuch Einwände erhoben werden können. Es zeigte sich nämlich, daß Urobilin beim Choledochusverschluß nur dann in Faeces und Harn auftritt, wenn die Kranken, wie es bei Friedrich Müller geschehen, Schweinegalle einnehmen, nicht aber nach Verfütterung von Menschengalle. Weltmann fand, daß erstere immer reichlich Urobilinogen enthält, so daß die nach Einnahme von Schweinegalle schon innerhalb weniger Stunden auftretende Urobilinurie auf Resorption des präformierten Urobilinogens zurückzuführen ist. Schon früher war durch Fromholdt und

[1] Die gegen diese Untersuchungen erhobenen Einwände Passinis wurden von Kämmerer und Miller zurückgewiesen.

Nersesoff festgestellt worden, daß nach vorheriger ausgiebiger Extraktion der Schweinegalle mit Äther die Urobilinurie aufbleibt, und verschiedene Forscher (Fromholdt, Fischer und Meyer-Betz) hatten nach Verfütterung von reinem Bilirubin ebenfalls das Ausbleiben der Urobilinausscheidung beobachtet. Vielleicht ist der durch den Gallenabfluß veränderte Chemismus im Darminnern die Ursache, daß beim Choledochusverschluß eingenommenes Bilirubin nicht reduziert wird; die oben erwähnten Versuche von Kämmerer geben vielleicht dafür die Erklärung.

Die Hauptmenge des im Darm gebildeten Urobilins wird mit den Faeces ausgeschieden; nach der in Deutschland herrschenden Lehre wird aber ein Teil des Urobilins von der Darmschleimhaut resorbiert und kommt durch die Pfortader in die Leber (Ladage), wo es zurückgehalten wird. Nur ein kleiner Teil gelangt über die Leber hinaus (oder auch durch die Venae haemorrhoidales) in den großen Kreislauf und wird mit dem Harne ausgeschieden; es handelt sich dabei unter normalen Verhältnissen nur um wenige Milligramme. Wie groß der Anteil des in die Leber gelangenden und dort zurückgehaltenen Urobilins ist, läßt sich nur ganz annähernd angeben. Schätzt man die in 24 Stunden gebildete Bilirubinmenge auf 0,3—0,4 g (Eppinger) und die 24stündige Urobilinausscheidung in den Faeces auf 0,15 bis 0,2 g, so könnten 0,1—0,2 g in der Leber retiniert werden.

Welche Umwandlung das Urobilin hier erleidet, ist nicht bekannt. Die Annahme, daß es durch Oxydation in Bilirubin zurückverwandelt werde (Vitali, Riva, Brugsch), ist bisher nicht bewiesen (Meyer-Betz, Eppinger). Eine andere Hypothese, daß in der Leber eine weitgehende Spaltung von Urobilin in seine Bausteine zwecks Verwendung zur Hämoglobinsynthese vor sich gehe (Brugsch-Retzlaff, A. Adler), hat eine gewisse Wahrscheinlichkeit, ließ sich bisher aber ebenfalls nicht experimentell prüfen.

Wahrscheinlich wird aber ein, wenn auch geringer Anteil des in die Leber gelangenden Urobilins wieder mit der Galle ausgeschieden; denn sowohl die bei Obduktionen als auch bei Operationen gewonnene Galle enthält Urobilin bzw. Urobilinogen mit Ausnahme der Fälle von völligem Verschluß des Ductus choledochus (Kimura).

Die hier skizzierte Theorie vom enterohepatischen Kreislauf des Urobilins vermag nur die Verhältnisse im normalen Organismus befriedigend zu erklären. Ob die pathologische Physiologie des Urobilins einzig mit dieser Theorie auskommen kann, wird unten erörtert werden.

2. Nachweis und quantitative Bestimmung des Urobilins in den Ausscheidungen und Körperflüssigkeiten.

Der normale Harn enthält meist nur Spuren von Urobilinogen und Urobilin. Zum Nachweis des Urobilinogens verwendet man nach O. Neubauer den von Ehrlich angegebenen Diemthylparaaminobenzaldehyd in salzsaurer Lösung (2 g in 100 ccm $5^0/_0$iger HCl). Jeder normale Harn gibt infolge der Anwesenheit geringer Urobilinmengen beim Erwärmen eine mehr oder weniger intensive Rotfärbung. Das Auftreten der Reaktion bereits in der Kälte deutet auf Anwesenheit pathologischer Urobilinogenmengen hin. Die Aldehydreaktion ist nur eine Gruppenreaktien auf Pyrrolderivate; auch jeder andere Aldehyd kann an die Pyrrolgruppe gebunden werden und dann die Ehrlich-Neubauersche Reaktion unmöglich machen, z. B. mit Formaldehyd versetzter Harn. Manchmal geben Harne von Ikterischen auf Zusatz des Ehrlichschen Reagens eine Grünfärbung. Diese „grüne

Benzaldehydreaktion" kommt wahrscheinlich durch Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin zustande (Eppinger). Die von Meyer-Estorff geäußerte Vermutung, daß es sich um Indican oder verwandte Stoffe handle, trifft wohl nicht zu. Nach Hösch tritt die Oxydation des Bilirubins unter dem Einfluß der Salzsäure des Reagens bei Anwesenheit von Nitrit im Harne auf.

Zum Nachweis des Urobilins verwendet man seit langem das W. Schlesingersche Reagens (10 $^0/_0$ Zinkacetatlösung in absolutem Alkohol).

Gleiche Teile von Urin und Reagens werden in einem Reagensglas umgeschüttelt und filtriert (evtl. nach vorherigem Zusatz von 3 Tropfen 3 $^0/_0$iger Jodtinktur, um alles Urobilinogen in Urobilin zu verwandeln). Das Filtrat zeigt deutliche Fluorescenz bei vermehrtem Uroblingehalt. Man kann auch den Harn mit Amylalkohol extrahieren, mit einigen Tropfen Chlorzinklösung ($^0/_0$) versetzen und die Fluorescenz prüfen. Derartig behandelte Harne zeigen im Spektroskop einen Absorptionsstreifen zwischen Grün und Blau. In bilirubinhaltigem Harn ist der Jodzusatz zu unterlassen, da hierdurch fluorescierende Oxydationsprodukte des Bilirubins auftreten können, welche Urobilin vortäuschen (Barrenscheen und Weltmann).

Ist viel Bilirubin im Harn, so ist es zweckmäßig, dieses mit 10 $^0/_0$ Calciumchloridlösung vorher auszufällen und im Filtrat die Proben anzustellen. Hausmann hat neuerlich folgende Reaktion angegeben: Der Harn wird mit einigen Kubikzentimetern 10 $^0/_0$iger $CuSO_4$-Lösung versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt, das sich gelb, orange oder rosa färbt und den Absorptionsstreifen im Spektrum erkennen läßt. Urobilinogen wird dabei in Urobilin übergeführt. Gallenfarbstoff geht nach Zusatz von $CuSO_4$ nicht in das Chloroform über, so daß auch bei Anwesenheit von Bilirubin die Färbung des Chloroforms auf Urobilin bezogen werden kann.

Die Methoden der quantitativen Urobilinbestimmung beruhen entweder auf dem Prinzip, das im Harn vorhandene Urobilinogen zu Urobilin zu oxydieren, oder das schon umgewandelte Urobilin zu Urobilinogen zu reduzieren.

Das letztere Verfahren hat Charnas zu einer Methode ausgebaut. Durch alkalische Gärung wird das Urobilin in Urobilinogen übergeführt, letzteres aus der angesäuerten Lösung mit Äther ausgeschüttelt, um entweder spektrophotometrisch mit Hilfe der Aldehydreaktion oder gewichtsanalytisch bestimmt zu werden. Brugsch und Retzlaff stießen ebenso wie schon Charnas bei diesem Vorgehen auf einen Körper, der ebenfalls die Aldehydreaktion gibt und schon aus der alkalischen Lösung in Äther übergeht. Wahrscheinlich handelt es sich hier um Substanzen aus der Indol- und Skatolreihe.

Flatow und Brünell bestimmen das Urobilinogen colorimetrisch und benutzen als Vergleichslösung eine alkalische Lösung von Phenolphthalein.

Auf dem anderen Prinzip, das Gesamturobilin nach Oxydation des Urobilinogens zu bestimmen, beruht das Verfahren von A. Adler. Schon früher hatten z. B. Fischler sowie Hildebrandt die Schlesingersche Fluorescenzprobe in Form von Verdünnungsproben benutzt. Adler verwendet zur Oxydation des Harnes eine alkoholische Jodlösung und verdünnt die Harnproben so lange mit 10 $^0/_0$iger alkoholischer Zinkacetatlösung, bis die Fluorescenz bei Beobachtung in einem von ihm zu diesem Zwecke angegebenen Dunkelkasten verschwindet. Durch Vergleich des Ausfalls der Verdünnungsprobe mit reinen Urobilinlösungen konnte der prozentuale Urobilingehalt des Harnes ermittelt werden. Auf dem gleichen Prinzip beruhende Methoden stammen von Peters, Hansen, Herzfeld und Pincussen. Neuerdings haben Adler und Tützer ihre Methode durch Einführung geeichter Röhrchen noch handlicher gestaltet.

Der Urobilinogennachweis im Stuhle mittels Ehrlichs Reagens kann erst erfolgen, wenn Indol und Skatol vorher durch gründliche Extraktion mit Petroläther entfernt worden sind (Neubauer).

Auf Urobilin untersucht man, indem man den Stuhl mit salzsaurem Alkohol verreibt, filtriert, das Filtrat mit Chlorzink und Ammoniak versetzt. Man kann auch den Stuhl direkt mit alkoholischer Zinkacetatlösung verreiben und filtrieren. Unter normalen Verhältnissen tritt intensive Fluorescenz auf.

Das völlige Fehlen des Urobilins im Stuhle (z. B. bei Ikterus) wird bekanntlich als Acholie der Faeces bezeichnet. Es ist aber häufig die helle Farbe des acholischen Stuhles zum Teil durch reichlichen Fettgehalt bedingt. Auch bei normal hohem Urobilingehalt

kann der Stuhl bei abnormem Fettreichtum acholisch aussehen (z. B. bei Erkrankungen des Pankreas ohne Ikterus).

Die quantitative Urobilinuntersuchung im Stuhle wurde von früheren Autoren (F. Müller, D. Gerhardt u. a.) mittels Extraktion und nachfolgender spektrophotometrischer bzw. gewichtsanalytischer Bestimmung ausgeführt. A. Adler hat neuerdings eine einfachere und wie es scheint, zuverlässige Methode angegeben. Nach gründlicher Auswaschung der Faeces mit Petroläther oder Ligroin werden dieselben, mit einer Lösung von Zinkacetat und 3 Tropfen Jodtinktur versetzt, durchgerieben. Im Filtrat wird in gleicher Weise wie beim Harne der Urobilingehalt durch Verdünnung quantitativ bestimmt.

Die anderen Methoden beruhen darauf, daß in ähnlicher Weise, wie es beim Harn beschrieben, nicht das Urobilin, sondern das Gesamturobilinogen bestimmt wird (Brugsch-Retzlaff, Eppinger und Charnas, Salomon und Charnas, Scholz, Jakobs und Scheffer).

Der Nachweis des Urobilins im Blute.

Die älteren Autoren untersuchten das Blutserum auf Urobilin mit Zinkchlorid und Ammoniak; sie verwandten teils das native Serum, teils Äther oder Chloroformextrakte desselben. Seit Einführung des Schlesingerschen Reagens (1903) wurde meist dies benutzt. Es ist aber unzulässig, zwecks Beschleunigung der Oxydation des Urobilinogens Jod zuzufügen, da der Zusatz von Jod im Serum, weniger im Harn, eine Oxydation auch des Bilirubins bewirkt, die zum Auftreten von Körpern führt, welche sowohl Fluorescenz als auch das Urobilinspektrum zeigen (Fromholdt und Nersesoff, Weltmann und Barenscheen). Die Ehrlichsche Aldehydreaktion wurde nur vereinzelt herangezogen (Hildebrandt, Roth und Herzfeld).

Bezüglich des Vorkommens von Urobilin im Blutserum des gesunden Menschen sind die Angaben der Literatur sehr widersprechend. Einige Autoren (Hildebrandt, Syllaba, Roth und Herzfeld) fanden niemals oder nur höchst selten Urobilin; andere (Troisier, Lehndorff, Strauß-Hahn) in jedem Falle. Zum Teil sind den positiven Befunden gegenüber die obenerwähnten methodischen Bedenken zu erheben. Im Leichenblut gelingt der Urobilinnachweis fast immer (Biffi, Möller und Bleichröder u. a.).

Auch bei Erkrankungen verschiedenster Art wurde Urobilin nur selten im Blute gefunden, so in einzelnen Fällen von Pneumonie (Jacksch, Hildebrandt, Hijmans v. d. Bergh und Snapper, Wilbur und Addis, Fromholdt und Nersesoff, Wester), bei Lungeninfarkten (D. Gerhardt), bei Leberkrankheiten, Appendicitis und Herzfehlern (Fromholdt und Nersesoff). Neuere Untersuchungen von Weltmann und Löwenstein kommen aber zu dem Ergebnis, daß bei vorhandener Urobilinurie sich unter bestimmten Umständen auch Urobilin bzw. Urobilinogen im Blutserum nachweisen läßt, und zwar am besten durch vorsichtige Überschichtung des zu untersuchenden Serums mit dem Schlesingerschen bzw. Ehrlichschen Reagens (s. S. 457).

3. Die physiologische Urobilinurie.

a) Allgemeines.

Für die Beurteilung der Urobilinurie bei Krankheiten und für die Würdigung dieses Symptoms als Ausdruck einer Störung der Leberfunktion sind folgende Punkte von Bedeutung.

Der normale Harn enthält, wie erwähnt, nur Spuren von Urobilin (nach A. Adler 20—25 mg pro die). Schon beim Gesunden lassen sich gewisse Tagesschwankungen der Urobilinausscheidung feststellen, insofern der Vormittagsharn urobilinarm oder urobilinfrei ist, während der in der Verdauungsperiode des Nachmittags entleerte Harn urobilinreicher ist (Adler, Lepehne, Weltmann). Vielleicht ist diese Erscheinung der Ausdruck einer physiologischen Ermüdung der Leber, welche das unter dem Einfluß der Mittagsmahlzeit reichlicher entstandene Urobilin nicht ganz zurückzuhalten vermag (Weltmann).

Bei Leberkranken sind diese Tagesschwankungen oft sehr auffallend, so daß es sich empfiehlt, in Zweifelsfällen die Probe auch im Nachmittagsurin anzustellen.

b) Die Hungerurobilinurie.

Gesunde, in höherem Maße Leberkranke, bekommen im Hungerzustande eine Verstärkung der Urobilinausscheidung, wobei aber zu bemerken ist, daß bei normalen Menschen dies nur bei zweistündlicher Untersuchung des Harns nachweisbar ist. Die Gesamtmenge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Urobilins pflegt in kurzen Hungerperioden beim Gesunden pathologische Werte nicht zu erreichen (Hildebrandt, Adler). Soll man darin bereits eine Schädigung der Leber durch die Nahrungskarenz erblicken, wie Adler will? Ganz abzulehnen ist dies nicht, da wir wissen, daß die Leber gegenüber Nahrungsmangel sehr empfindlich ist. Vielleicht steht die vermehrte Urobilinurie während des Hungerns mit der Hunger-Hyperbilirubinämie in Zusammenhang.

c) Die alimentäre Urobilinausscheidung.

Bei gesunden Menschen tritt nach einseitiger Belastung mit Eiweißnahrung eine Steigerung der Urobilinurie ein, ohne daß aber die Tageswerte über die Norm hinausgehen; nur die Verteilung des Urobilins auf die einzelnen Harnportionen wird geändert (Grimm, A. Adler). Nach Verabfolgung von Fett sind die Steigerungen kaum ausgesprochen. Milchzufuhr beeinflußt die Urobilinausscheidung überhaupt nicht (Falta). Nach einseitiger Fleischzufuhr wird besonders die Urobilinausscheidung in den Faeces absolut erhöht (Brugsch und Retzlaff, Adler). Bei Leberkranken wird die Urobilinurie nach Nahrungszufuhr häufig verstärkt; besonders ist dies nach Zuckerzufuhr der Fall (Gerhartz u. a.).

Nach Verabfolgung von Galle (3 g Fel tauri dep.) fanden Falta, Högler und Kobloch bei Lebergesunden nicht, wohl aber bei Leberkranken Urobilinogenurie. Das gleiche war nach Einnahme von Chlorophyll der Fall. Die Probe soll diagnostischen Zwecken dienen, wird aber nicht von allen für eindeutig gehalten (Lepehne, Retzlaff).

d) Die lordotische Urobilinogenurie.

Die lordotische Urobilinogenurie wurde von H. Strauß beschrieben. Er glaubt, daß in denjenigen Fällen, in welchen eine durch forcierte Lordosenstellung hervorgerufene Stauung zum Erscheinen von Urobilinogen im Harn führt, eine nicht mehr ganz vollwertige Leberfunktion anzunehmen ist.

4. Die pathologische Urobilinausscheidung.

a) Die pathologische Urobilinurie.

Die für die Diagnostik außerordentlich wichtige Tatsache, daß fast alle Leberkrankheiten und ein großer Teil anderer Krankheiten, bei denen zum mindesten eine funktionelle Mitbeteiligung der Leber angenommen werden muß, mit Urobilinurie einhergehen, hat A. Adler in neuen ausgedehnten Untersuchungen auch hinsichtlich der quantitativen Verhältnisse mittels der von ihm angegebenen Methode studiert und folgendes gefunden:

1. Bei den diffusen Leberkrankheiten, wie Lebercirrhose, Hepatitiden (luetischen oder sonst infektiösen Ursprunges), bei manchen Fällen von akuter gelber Leberatrophie sowie den Anfangs- und Heilungsstadien des sog. katarrhalischen

Ikterus oder bei sich ausbildendem Gallengangsverschluß (z. B. durch Tumoren) findet sich stärkste Urobilinurie (500—1000 mg pro Tag).

Im Gegensatz zum Verhalten normaler Personen ist in diesen Fällen auch im Morgenurin die Urobilinausscheidung sehr stark. Nach Eiweißzufuhr, weniger nach Zuckernahrung, steigt sie beträchtlich an. Durch Milch-Darreichung im nüchternen Zustande kann eine an sich geringe Urobilinurie sehr verstärkt werden (Adler, Falta). Auch nach Adrenalininjektion findet sich im Gegensatz zum Gesunden eine vermehrte Ausscheidung.

2. Bei Lebercarcinom, bei Gallenblasencarcinom und im Gallensteinkolikanfall ist die Urobilinausscheidung ebenfalls vermehrt; sie erreicht jedoch im allgemeinen nur Werte von 100—300 mg; bei Lebercarcinom kann dies auch ganz fehlen.

3. Bei Blutkrankheiten.

a) Beim hämolytischen Ikterus sind meist hohe Werte vorhanden (300 bis 400 mg). Nach Eiweiß- und Zuckerzufuhr steigert sich die Urobilinausscheidung, ebenfalls nach Adrenalininjektion, die bekanntlich in diesen Fällen im Gegensatz zu Gesunden auch eine Hyperbilirubinämie hervorruft (Rosenthal).

b) Perniziöse Anämie. Hier finden sich nur wenig erhöhte Werte für das Harnurobilin (30—50 mg), was mit eigenen Beobachtungen übereinstimmt. Stärkere Urobilinurie zeigt an, daß sich eine Leberstörung eingestellt hat.

c) Akute Leukämie. Hohe Werte bis 200 mg.

d) Chronische Leukämie. Normale Werte.

4. Infektionskrankheiten.

a) Bei Pneumonie, Sepsis, Typhus, Scharlach finden sich Werte von 300 bis 400 mg, meist gehen dieselben aber über 150 mg pro die nicht hinaus.

b) Bei Tuberkulose. Die Urobilinausscheidung ist abhängig von der Schwere des Falles, unabhängig vom Vorhandensein von Fieber. In schweren Fällen werden Werte bis 500 mg gefunden.

5. Stoffwechselstörungen. Beim Diabetiker ist in leichten und mittelschweren Fällen die Urobilinausscheidung nicht erhöht, während in schweren Fällen Urobilinurie die Regel sein soll.

6. In der Gravidität, besonders der II. Hälfte, ist die Urobilinausscheidung stärker als beim Gesunden.

b) Die Urobilinausscheidung im Stuhl und das Verhältnis zwischen Harn- und Stuhlurobilin.

Die quantitative Bestimmung des Urobilins in den Faeces wurde schon von den älteren Autoren, welche sich mit dem Urobilinproblem beschäftigten, vorgenommen. Weintraud hat in seiner Bearbeitung der Leberkrankheiten in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels (1905) eine Zusammenstellung der damals vorliegenden Befunde gegeben. Sind die dort angeführten Zahlen, da die einzelnen Autoren sich verschiedener Methoden bedienten, auch nicht miteinander vergleichbar, so zeigen sie aber bereits, daß ein Parallelismus zwischen Urobilinausscheidung in Harn und Faeces nicht besteht, daß z. B. bei Leberkrankheiten der Urobilingehalt des Harnes relativ groß ist im Vergleich zum Urobilingehalt der Faeces. Auch Fischler hat darauf hingewiesen. In neuerer Zeit wurden von verschiedenen Autoren mit verbesserter Technik quantitative Untersuchungen des

Stuhlurobilins ausgeführt (Brugsch und Retzlaff, Charnas, Eppinger), aber weniger vom Standpunkt der Leberpathologie als zum Studium des Blutumsatzes. Gleichzeitige Bestimmungen des Harn- und Stuhlurobilins wurden von ihnen nicht vorgenommen. A. Adler und in jüngster Zeit Jakobs und Scheffer haben diese Lücke ausgefüllt. Ersterer ist zu ähnlichen Ergebnissen gekommen wie die älteren Autoren. Nach seinen Untersuchungen beträgt die tägliche Urobilinausscheidung im Harn 20 mg, diejenige in den Faeces 200 bis 300 mg; der Quotient von Harn- zu Stuhlurobilin ist $^1/_{10}$—$^1/_{30}$. Die absoluten Werte für das Stuhlurobilin, die Adler gefunden, stimmen allerdings mit denjenigen anderer Autoren nicht überein.

So fanden Eppinger und Charnas durchschnittlich 0,15 g pro die; Brugsch und Retzlaff noch weniger. Neuerdings geben Jakobs und Scheffer die tägliche Urobilinausscheidung im Stuhle auf 0,08—0,11 g pro die an. Es soll hier nicht auf die Ursachen dieser Differenzen eingegangen werden. (Vgl. z. B. die Einwände von Jakobs und Scheffer gegen Adlers Methode.)

Man darf aber doch wohl annehmen, daß bei den zahlreichen Serienuntersuchungen Adlers seine Zahlen unter sich vergleichbar sind. In der folgenden Tabelle sind daher einige Befunde Adlers, Stuhl- und Harnurobilin bei verschiedenen Krankheiten betreffend, zusammengestellt.

Tabelle I.

	Urobilin im Harn (mg)	Urobilin im Stuhl (mg)	$\frac{\text{Harn-U.}}{\text{Stuhl-U.}}$
Normal	10	300	$^1/_{26}$
Cirrhosis hep.	210	410	$^1/_2$ (Durchschnittswert)
Icterus cat. (in Heilung)	247	1160	$^1/_{4,6}$
	126	414	$^1/_{3,2}$
Perniziöse Anämie	70	2682	$^1/_{38}$ (Durchschnittswert)

Wir sehen also, daß bei Leberkrankheiten meist gleichzeitig mit der Urobilinausscheidung in den Faeces auch die im Harne steigt. Infolge der hohen Urobilinwerte im Harn wird der Quotient $\frac{\text{Harn-Urobilin}}{\text{Stuhl-Urobilin}}$ größer und erreicht manchmal 1. Bei den anderen Krankheiten mit hohem Stuhlurobilin vor allem bei der perniziösen Anämie, auch bei Herzinsuffizienz bleiben die Urobilinwerte im Harn niedrig im Verhältnis zu der z. B. bei perniziöser Anämie enorm gesteigerten Urobilinausscheidung in den Faeces; der Quotient wird kleiner, er sinkt auf $^1/_{10}$—$^1/_{82}$. Bei anderen Krankheiten (Pneumonie, Sepsis, Typhus, Scharlach, Diabetes), bei denen meist eine gesteigerte Urobilinausscheidung in Harn und Faeces (letzteres als Zeichen des Blutzerfalles) besteht, deutet ein Größerwerden des Quotienten auf Leberschädigung hin. Diese Befunde Adlers wurden von Sonnenfeld und auch von Jacobs und Scheffer bestätigt.

Es ergibt sich also, daß bei Krankheiten mit erhöhtem Blutzerfall trotz reichlicher Anwesenheit von Gallenfarbstoff im Darm relativ wenig Urobilin im Harne erscheint, bei den Leberkrankheiten aber trotz geringeren Angebotes von Darmbilirubin eine sehr starke Urobilinurie besteht.

c) Beziehungen zwischen Urobilinurie und Urobilinämie.

Weltmann und Löwenstein haben festzustellen gesucht, wieweit bei Urobilinurie gleichzeitig auch Urobilinämie nachweisbar ist. Sie fanden Urobilin im Blutserum regelmäßig bei der croupösen Pneumonie, ferner bei dekompensierten Herzfehlern, sofern hier eine erheblichere Urobilinurie vorhanden war. Von den untersuchten Leberkranken zeigte die Mehrzahl der Fälle von sog. Icterus catarrhalis im Beginn oder beim Abklingen der Gelbsucht negativen Blutbefund; in Fällen von Cholelithiasis mit Urobilinurie war die Urobilinreaktion im Serum meist stark positiv. Von den anderen Leberkrankheiten wurden zu wenig Fälle untersucht, um ein sicheres Urteil über Vorkommen oder Fehlen von Urobilinämie abzugeben. Nicht immer läßt sich also trotz bestehender Urobilinurie auch Urobilin im Serum nachweisen. Es scheint die Möglichkeit seines Nachweises vom kolloidalen Zustande des Serums abzuhängen: bei Verschiebungen nach der grobdispersen Seite (Fibrinogen- oder Globulinvermehrung) läßt sich Urobilin nachweisen, während bei Verschiebungen nach der feindispersen Seite (Fibrinogen- oder Globulinverminderung) sich Urobilin im Blute dem Nachweise entzieht. Bei vielen der Fälle mit negativen Urobilinbefund war die Verschiebung nach der feindispersen Seite feststellbar. Es zeigt sich hier eine gewisse Übereinstimmung mit den Befunden von Adler und Strauß, welche bei Globulinverminderung eine prompte Bilirubinreaktion im Blute fanden, bei normalem Globulingehalt eine Verzögerung der Reaktion. Die grobdisperse Phase ist offenbar zur Bindung des Urobilins nicht oder wenig befähigt.

Soweit das bisher noch spärliche Material von Weltmann und Löwenstein dies gestattet, könnte man schließen, daß fehlende Urobilinämie bei vorhandener Urobilinurie ein Zeichen schwerer Leberstörung ist, während leichtere Störungen der Leberfunktion mit Bilirubinämie einhergehen. Das steht durchaus mit der Tatsache im Einklang, daß bei schweren Parenchymschädigungen der Leber sich Verminderung des Globulin- und Fibrinogengehaltes finden. Bei den Leberfunktionsstörungen der Pneumoniker oder der Herzkranken, die in dieser Beziehung keine Veränderung zeigen, ist darum auch die Urobilinämie stets vorhanden. Ganz geklärt sind die Verhältnisse nicht, aber diese neuen Befunde eröffnen interessante Ausblicke.

d) Die Urobilinurie als Zeichen der Leberinsuffizienz.

Stellt man sich ganz auf den Boden der enterogenen Urobilinogenie, so bedeutet das Auftreten von Urobilin eine Funktionsstörung der Leber nur in dem Sinne, daß der aus dem Darm resorbierte Farbstoff nicht mehr genügend von der Leber zurückgehalten bzw. umgewandelt oder abgebaut wird. Bei reichlichem Angebot von Urobilin, also bei Sekretion pleiobromer Galle, wie beim hämolytischen Ikterus, zeigt demnach Urobilinurie eine relative Leberinsuffizienz an. Nun besteht aber keineswegs immer ein Parallelismus zwischen Farbstoffangebot im Darm (bzw. starkem Urobilingehalt der Faeces) und der Urobilinausscheidung im Harne, sondern, wie A. Adler gezeigt hat, sind bei fast allen diffusen Leberkrankheiten und bei Störungen der Lebertätigkeit als Begleiterscheinung anderer Krankheiten die Werte des Harnurobilins relativ

hoch im Verhältnis zu denen des Stuhlurobilins; ja, es gibt Fälle von Lebercirrhose, in denen bei nicht über die Norm erhöhtem Urobilingehalt im Stuhle sehr hohe Urobilinausscheidung im Harne besteht. Hier kann es sich doch kaum allein darum handeln, daß die Leber die Verarbeitung einer zu großen Menge ihr zufließenden Urobilins nicht bewältigt. Es drängt sich daher die Vermutung auf, daß neben einer eventuellen Minderleistung der Leber hinsichtlich der Urobilinverarbeitung noch ein anderes Moment für die Entstehung der verstärkten Harnurobilinurie in Frage kommt.

Ein solches könnte die Entstehung von Urobilin in der Leber selbst sein. Fischler hatte bereits vor Jahren auf Grund seiner bekannten Experimente an Tieren mit kompletter Gallenfistel neben der enterogenen auch eine hepatische Bildung von Urobilin angenommen. Neuere Beobachtungen über das Auftreten von Urobilin bei Tieren mit Choledochus-Unterbindung (Lepehne) oder bei Menschen mit völligem Gallenabschluß (Hoffmann) scheinen ebenfalls dafür zu sprechen, wenn auch in solchen Fällen bei der starken Imbibition der Gewebe mit Gallenfarbstoff eine Diffusion des letzteren ins Darminnere nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Von größerer Bedeutung für die vorliegende Frage sind aber zweifellos die Befunde von A. Adler und Goldschmidt-Schulhoff, die bei Neugeborenen mit und ohne Ikterus die Anwesenheit von Urobilin in Harn und Faeces feststellten, obschon — worauf bereits F. Müller hinwies — bei Neugeborenen Urobilin im Darm nicht gebildet werden kann, weil im Gegensatz zum Erwachsenen die dafür nötige Bakterienflora fehlt. Für die Annahme, daß hier die Leber Entstehungsort des Urobilins ist, spricht auch die Feststellung Passinis, daß in der Gallenblase intra partum gestorbener Kinder sich häufig Urobilin nachweisen läßt, ohne daß Fäulnis eingetreten war. Auch A. Adler berichtet von Fällen, in denen bei Operationen in der frisch entleerten Galle sich reichlichst Urobilin fand, während Stuhl und Harn nur wenig davon enthielten.

Was den Mechanismus dieser hepatischen Urobilinbildung betrifft, so steht Fischler, der kürzlich zusammen mit Ottensooser über Urobilinurie bei Tieren mit Choledochusunterbindung unter dem Einfluß der glykopriven Intoxikation berichtete, noch auf seinem alten Standpunkt, daß es durch abnorme Tätigkeit der Leber beim Abbau des Hämoglobins zum Auftreten von Urobilin in derselben komme. Nach Fischler bildet also die Leber unter gewissen pathologischen Bedingungen Urobilin statt Bilirubin; er vertritt somit eine ähnliche Auffassung wie Hayem und seine Schüler mit ihrer Lehre vom hämapheischen Ikterus.

Diese Theorie, gegen die schon immer mancherlei berechtigte Einwände erhoben wurden, erklärt die hepatische Urobilinogenese in der menschlichen Pathologie nicht befriedigend. Hier ist vielmehr noch eine andere Möglichkeit in Betracht zu ziehen.

· Erinnern wir uns, daß, wenn Urobilinurie vorhanden, gleichzeitig eine oft beträchtliche Bilirubinämie (latenter Ikterus) besteht und — abgesehen vom hämolytischen Ikterus — auch eine Cholalurie. Bei vorhandener Urobilinurie ist also gleichzeitig auch eine Störung der Sekretion des Gallenfarbstoffes nachweisbar; seine Anhäufung im Blute beweist eine Stauung des Pigmentes in den Leberzellen. A. Adler nimmt nun an, daß in der Leber eine Reduktion des pathologisch angehäuften Bilirubins in das leichter diffusible und ungiftigere

Urobilin stattfindet. Speziell den Kupfferzellen schreibt er die Aufgabe zu, den Organismus vor einer Überschwemmung mit Bilirubin zu schützen. Er sieht den Beweis hierfür darin, daß in Fällen degenerativer Schädigung der Leber mit starker regenerativer Tendenz und reichlicher Proliferation von Sternzellen die stärkste Urobilinurie gefunden wird, während sie beim Ausbleiben dieser anatomischen Regenerationszeichen ganz fehlen kann. So fand sich bei tödlich verlaufenden Fällen von akuter gelber Leberatrophie mit völliger Atrophie des Gewebes keine oder nur geringgradige Urobilinurie, dagegen eine sehr hochgradige bei den subakuten, mit reichlicher Regeneration einhergehenden Fällen bei geringer oder fehlender Bilirubinurie. Adler weist mit Recht darauf hin, daß das gänzliche Fehlen des Urobilins im Harne bei schwerem Ikterus und sein relativ plötzliches Wiederauftreten, wenn die Besserung eintritt, auf eine Erholung der Leberfunktion hinweist. Beim Ikterus, der nicht auf grob mechanischer Stauung zurückzuführen ist, besteht eben auf der Höhe der Erkrankung eine so schwere Funktionsstörung der Leber, daß es überhaupt nicht zur Bildung von Urobilin in der Leber kommt. Und auch beim einfachen Stauungsikterus (Choledochusverschluß) dürfte die Funktion der Leber durch die starke Anhäufung von Gallenfarbstoff immerhin so geschädigt sein, daß auch hier eine Reduktion des Bilirubins in der Leber nicht mehr stattfindet. Demnach wäre Urobilinurie mit ihren anderen Begleiterscheinungen (Bilirubinämie, Cholalurie) nur der schwächere Grad jener Funktionsstörung, die in voller Ausbildung zum schweren Ikterus führt.

Nach dem Grade der Störung der Leberfunktion wären die Fälle dann zu gruppieren in solche:

1. mit Urobilinurie,
2. mit Bilirubinurie und Urobilinurie,
3. Bilirubinurie allein.

Auch Brulé sieht die Urobilinurie als Zeichen abnormer Retention von Gallenbestandteilen an. Das Bilirubin wird zunächst in den Geweben zurückgehalten, weil es schwer diffusibel ist und allmählich dort in das leichter diffusible Urobilin umgewandelt (histiogene Theorie). Erst wenn der Bilirubinspiegel im Blute sehr hoch ist, hört die Umwandlung in Urobilin auf, vielleicht, weil die Gewebe durch die Blockierung mit Bilirubin ihre Reduktionsfähigkeit eingebüßt haben.

So muß man wohl die Frage nach der Genese der pathologischen Urobilinurie dahin beantworten, daß neben einer Insuffizienz der Leber, das ihr zufließende Urobilin zurückzuhalten, vielleicht auch unter pathologischen Bedingungen eine erhöhte Urobilinbildung in der Leber selbst eine Rolle spielt. Man kann sie, wie das A. Adler tut, bei bestehender Gallenretention als eine Schutzvorrichtung auffassen, welche die Umwandlung des giftigeren Bilirubins in das weniger giftige Urobilin bewirkt.

Wenn, wie Adler glaubt, die Bildung von Urobilin unter diesen Bedingungen eine Funktion des retikulo-endothelialen Systems ist, so brauchte allerdings die Umwandlung des Bilirubins nicht auf die Leber beschränkt zu bleiben, sondern könnte im Sinne der histiogenen Theorien auch an anderen Stellen des Körpers, an denen sich Gallenfarbstoff anhäuft, erfolgen.

Es wird nicht in jedem Falle möglich sein, die Bedeutung des einen oder anderen Faktors abzuschätzen; auch sind sicher nicht alle Möglichkeiten erschöpft, die zu Urobilinurie führen können; bei Änderung der Blutzirkulation in der Leber, wo wie bei Lebercirrhose eine Umleitung des Blutes durch

Kollaterale stattfindet, muß z. B. eine größere Menge Urobilins an der Leber vorbeipassieren und daher zur Ausscheidung gelangen.

IV. Die Cholalurie und Cholalämie.

Noch vor wenigen Jahren schrieb F. Müller in seinem Leitfaden der klinischen Diagnostik über die Gallensäuren im Harn: „Sie finde sich bei Ikterus, besonders, wenn die Gallenstauung erst seit kurzem besteht; ihr Nachweis ist schwierig und ohne diagnostische Bedeutung." In letzter Zeit ist man aber bemüht gewesen, die Methoden des Nachweises zu verbessern sowie ihr Verhalten bei den einzelnen Leberkrankheiten genauer zu studieren.

Die Gallensäuren geben verschiedene Farbenreaktionen. Am bekanntesten ist die Pettenkofersche Probe: Purpurfärbung beim Eindampfen ihrer Lösung mit Rohrzucker und konzentrierter Schwefelsäure. Die Reaktion wurde mehrfach modifiziert u. a. von Udransky, der Furfurol verwendete, sowie von Hammarsten. Da ähnliche Reaktionen auch durch andere Stoffe hervorgerufen werden, müssen die Gallensäuren aus dem Harn erst isoliert werden (Eindampfen, Extraktion mit Alkohol, Fällung mit Baryt und anderen Substanzen).

Der kürzlich von Meillere angegebene Weg ist folgender: 200 ccm Harn werden mit 2 ccm Eisessig und 130 g Ammoniumsulfat versetzt. Nach im Wasserbad erfolgter Lösung wird der Harn 24 Stunden stehen gelassen. Abfiltrieren des Niederschlags, Auswaschen desselben mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung, Trocknen und Extraktion mit 95 $^0/_0$igem heißem Alkohol. Eindampfen der alkoholischen Lösung mit 2 g Tierkohle und Aufnahme des Rückstandes in 60$^0/_0$igem Alkohol. Eindampfen dieser alkoholischen Lösung. Der Rückstand wird in 2 ccm Schwefelsäure ($^4/_5$ H_2SO_4 und $^1/_5$ Wasser) in einer auf 60 Grad erhitzten Abdampfschale aufgelöst und tropfenweise Furfurol zugesetzt. Bei positivem Ausfall der Probe tritt Purpurfärbung ein.

Andere Farbenreaktionen stammen von Inouye und Ito (Vanillin), Jolles u. a., bieten aber wohl keine wesentlichen Vorzüge vor der Pettenkoferschen Probe.

Statt dieser umständlichen Verfahren hat man nun auch den Nachweis der Gallensäuren durch Messung der Oberflächenspannung versucht. Denn die Gallensäuren haben die Eigenschaft, die Oberflächenspannung der Medien, in denen sie sich befinden, herabzusetzen, und zwar um so stärker, in je größerer Konzentration sie auftreten (Haycraft). Hay bediente sich (1886) zur Bestimmung der Oberflächenspannung der Schwefelblumenprobe. Sie beruht darauf, daß die feinen Körnchen der Schwefelblumen (Sulfur crudum sublimatum oder nach Lepehne besser Sulfur praecipitatum) in gallensäurehaltigem Urin infolge Herabsetzung der Oberflächenspannung zu Boden sinken, während sie in gallensäurefreiem Harn auf der Oberfläche schwimmen. Keine andere im Harn vorkommende Substanz setzt die Oberflächenspannung so stark herab wie die Gallensäuren außer Aminosäuren, wenn sie reichlich vorhanden (H. Müller), und Peptonen (Lyon-Caen); der Gallenfarbstoff ist ohne Einfluß (H. Müller).

Lepehne hat versucht, die Schwefelblumenprobe zu einer quantitativen Schätzung der Gallensäuren in Harn und Duodenalsaft zu verwerten. Die zu untersuchende Flüssigkeit wird in kleine Schälchen so lange mit Wasser verdünnt, bis die Probe negativ ausfällt. Die so erhaltene Verdünnungszahl bezeichnet er als Gallensäurezahl. Allerdings ist diese Zahl nur sehr bedingt im Sinne quantitativer chemischer Analyse zu bewerten (Schade). Unter pathologischen Verhältnissen können außerdem andere oberflächenaktive Stoffe auftreten (Adlersberg, Simon).

Andere haben die Oberflächenspannung stalagmometrisch bestimmt (Lyon-Caen, Brulé und Lemierre, Chabrol und Benard, Eppinger, Joel, Borchardt, Retzlaff u. a.). Die Stalagmometrie und auch die Pettenkofersche Reaktion sind bei weitem empfindlicher als die Haysche Probe, welche bei geringer Gallensäureausscheidung im Harn versagt (Borchardt, Brulé und Garban). Immer aber wenn letztere positiv ausfällt, können Gallensäuren auch auf chemischem Wege nachgewiesen werden.

Vollständig zu befriedigen vermag allerdings keine der genannten Methoden, teils sind sie zu kompliziert, teils, soweit quantitative Verhältnisse in Frage kommen, mit zuviel Fehlern behaftet.

Infolge der Schwierigkeiten der Methodik sind unsere Kenntnisse der Physiologie und Pathologie der Gallensäuren noch sehr gering. Beim Gesunden sollen Gallensäuren im Harn nicht vorkommen. (Allerdings von Naunyn bestritten.)

Bei allen mit Ikterus einhergehenden Krankheiten besteht Cholalurie. Leyden hat in seiner Monographie über den Ikterus bereits 1866 darauf hingewiesen. Allerdings ist die Menge der ausgeschiedenen Gallensäuren sehr gering (Lepehne, Chabrol und Bénard, Joel). Bei bestehendem Ikterus werden auf der Höhe der Erkrankung höchstens 0,1—0,15 g pro Liter ausgeschieden gegenüber 10—12 g, die täglich mit der Galle sezerniert werden (Chabrol und Bénard). Joel fand in ikterischen Harnen die Oberflächenspannung um durchschnittlich 10—15% der Norm herabgesetzt. Ein Parallelismus zwischen Bilirubinurie und Cholalurie, wie ihn Borchardt annahm, besteht nicht; die Gallensäuren können gelegentlich trotz starker Bilirubinurie ganz fehlen (Lepehne, Retzlaff) und umgekehrt im Harne noch nachweisbar sein, wenn die Bilirubinurie bereits geschwunden ist (Retzlaff). Bei an Icterus catarrhalis leidenden Kindern haben Schiff und Eliasberg meist Cholalurie beobachtet, ebenso Lepehne und Adler beim Icterus neonatorum. Beim eigentlichen hämolytischen Ikterus werden, wie von allen übereinstimmend berichtet wird, niemals Gallensäuren gefunden.

Aber auch bei Leberstörungen mit latentem Ikterus soll Cholalurie bestehen. So bei Lebertumoren, Cholelithiasis, Lebercirrhose, Stauungsleber, ferner bei Infektionskrankheiten (Brulé-Garban, Müller, Chabrol-Bénard, Lepehne sowie nach Narkosen (Brulé, Garban und Le Gal, La Salle), auch nach Alkoholzufuhr bei Leberkranken soll Cholalurie auftreten (Müller).

Manche Widersprüche in den Befunden der einzelnen Autoren, auf die im einzelnen nicht eingegangen werden kann, erklären sich wohl durch die Schwierigkeit der Methodik.

Auch der Nachweis von Gallensäure im Blute stößt auf besondere Schwierigkeiten.

Gilbert, Chabrol und Bénard haben die Pettenkofersche Probe mit nachheriger spektroskopischer Untersuchung verwandt.

2 ccm Blutserum werden mit 20 ccm 95%igem Alkohol gefällt, einige Minuten auf dem Wasserbad gekocht und filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 5 ccm 50%iger Schwefelsäure aufgenommen, zentrifugiert, die abgegossene Flüssigkeit mit einem Tropfen 1%iger Furfurollösung 5 Minuten bei 60° auf dem Wasserbad erwärmt. Bei Anwesenheit gallensaurer Salze tritt dunkelbraune Färbung ein. Spektroskopische Untersuchung ist unbedingt nötig; Absorptionsband im Grün bei 515 μ; Empfindlichkeit der Reaktion 1 : 10 000.

Die stalagmometrische Untersuchung ist für das Blut nicht so gut zu verwerten, wie für den Harn, da die Gallensäuren im Blutserum die Oberflächenspannung viel weniger beeinflussen als im Harn- oder Duodenalsaft (vielleicht infolge kolloidaler Bindung, Ponder).

Den Versuch, den Gallensäuregehalt des Blutes im Hämolyseversuch abzuschätzen, hat Frey mittels einer von H. Wieland angegebenen Versuchsanordnung unternommen.

Nur bei schwerem Ikterus (Simplex, Lueticus, Salvarsan, Cirrhose, Tumoren) lassen sich Gallensäuren im Blute nachweisen. Aber nur ganz nahe der Empfindlichkeitsgrenze (Gilbert, Chabrol und Bénard, Müller). Trotz starkem Bilirubingehalt des Blutes finden sich höchstens 0,1 g

Gallensäure im Liter Blute; also eine sehr geringe Menge. Auch die Oberflächenspannung des Blutes ist beim Ikterus nur in geringem Grade herabgesetzt (Joel, Borchardt); allerdings erlaubt sie, wie oben erwähnt, keine exakten Schlüsse. Beim hämolytischen Ikterus finden sich, wie alle übereinstimmend berichten, keine Gallensäuren im Blute (Icterus dissociatus, Chauffard).

Seitens französischer Autoren (Lit, Chauffard, Laroche, Grigaut, Brulé und Garban, Lemierre) wurde behauptet, daß auch sonst in manchen Fällen von Ikterus Gallensäuren im Blut und Harn fehlten, der dissoziierte Ikterus also nicht nur das Charakteristicum des hämolytischen sei. Wenn auch Borchardt betont, in allen Fällen von Ikterus mit Ausnahme der bilirubinämischen hämolytischen Ikterusform Gallensäuren im Blute bzw. Harn gefunden zu haben, so scheint das doch nicht durchweg die Regel zu sein. Oben wurde schon darauf hingewiesen. Die Ursache dieser Dissoziation des Ikterus kann eine verschiedene sein. In leichten Fällen von hepatischem Ikterus ist vielleicht nur die Partialfunktion der Gallenfarbstoffausscheidung gestört, während Bildung und Sekretion der Gallensäuren in normaler Weise erfolgen. So fand Retzlaff in einem Falle von Icterus catarrhalis trotz starker Bilirubinurie keine Gallensäuren im Harne, wohl aber im Duodenalsaft. Bei den schwersten Formen der Gelbsucht, in denen Gallensäure sowohl im Duodenum wie auch im Blut und Harn fehlen, kann an eine Verminderung bzw. Aufhören ihrer Bildung gedacht werden. Die relativ geringe Cholalurie selbst bei schwerem Ikterus spricht auch dafür. Naunyn glaubte schon immer, daß bei schweren Funktionsstörungen der Leber die Produktion von Gallensäuren sistieren kann (z. B. auch beim Toluylendiaminikterus und bei langdauernder experimenteller Choledochusunterbindung, Stadelmann).

Auf die Anwesenheit der Gallensäuren im Blut werden bekanntlich einzelne klinische Symptome bei Ikterus zurückgeführt, insbesondere das Hautjucken und die Bradykardie. Da letztere auch beim Tiere durch Einführung gallensaurer Salze, die Vagusreizung bewirken, hervorgerufen werden kann, so dürfte ihre Entstehung klar sein. Das kann nicht bezüglich des Hautjuckens gesagt werden. Durch langdauernde Zufuhr von Cholaten gelingt es bei Ikterischen nicht, das Jucken auszulösen bzw. zu verstärken (Eppinger). Man hat daher auch an andere Stoffe gedacht, z. B. Hämatoporphyrin, das sich in Spuren in der Galle befindet, weil in leichten Fällen von Hämatoporphyrinurie ebenfalls Jucken auftreten kann.

Auch die im Verlaufe von langdauerndem schwerem Ikterus auftretenden als Cholämie bezeichneten Vergiftungserscheinungen sind nicht Folge der Gallensäurenretention, sondern Ausdruck der Leberinsuffizienz (Rosenthal und Holzer).

Die sog. cholämischen Blutungen sind wahrscheinlich auch nicht durch die im Blute kreisenden Gallensäuren bedingt, sondern stehen sicher zum Teil mit Veränderungen des Blutes (Fibrinogenverminderung S. 487) im Zusammenhang, zum Teil sind sie vielleicht Folge von Gefäßschädigung. Im einzelnen ist ihre Pathogenese noch nicht geklärt.

V. Die Hypercholesterinämie.

Während noch die früheren Bearbeiter der Leberpathologie (z. B. Weintraud, Hoppe-Seyler) jegliche Beziehungen der Leber zum Cholesterin ablehnten, kann es nach den aus dem letzten Jahrzehnt stammenden zahlreichen Untersuchungen (Aschoff, Bacmeister, Bürger und Bäumer, Hueck und Wacker, Eppinger, Rosenthal und Holzer, Retzlaff u. a.) nicht mehr zweifelhaft sein, daß die Leber auch beim Stoffwechsel des Cholesterins

eine wichtige Rolle spielt: sie ist das Ausscheidungsorgan für das Cholesterin, das in die Galle übergeht. Daher tritt bei reinem Stauungsikterus und auch bei katarrhalischem eine oft hochgradige, das 3—4fache des normalen Wertes betragende Steigerung des Cholesteringehaltes im Blute ein (Bürger und Bäumer, Eppinger, Feigl, Rosenthal). Im Gegensatz dazu findet sich beim hämolytischen Ikterus keine Hypercholesterinämie.

Während bei normalen Menschen bekanntlich $^{2}/_{3}$ des Cholesterins sich in esterifizierter Form findet, kreist beim Ikterus der größte Teil als nicht gebundenes Cholesterin. Die Veresterung ist um so mangelhafter, je länger und je kompletter die Galle vom Darm abgeschlossen ist. Die Ursache ist in mangelhafter Fettresorption zu suchen, wodurch das Angebot an freien Fettsäuren und damit die Möglichkeit zur Veresterung verringert ist (Bürger). Beim hämolytischen Ikterus, bei welchem keine Störung der Fettverdauung besteht zeigt sich normale Relation zwischen freiem und gebundenem Cholesterin.

Ein Parallelismus zwischen Bilirubin und Cholesteringehalt des Serums besteht weder beim Stauungsikterus noch beim katarrhalischen Ikterus (Stepp, Bürger). Im allgemeinen vermindert sich zwar mit schwindender Bilirubinämie auch die Hypercholesterinämie, aber in einzelnen Fällen wird sogar ein Steigen der Cholesterinwerte des Serums bei sinkenden Bilirubinwerten beobachtet, wahrscheinlich deshalb, weil bei wieder einsetzendem Gallenfluß in den Darm die Cholesterinabscheidung der zugleich mit der besseren Fettaufnahme steigenden Cholesterinresorption noch nicht gewachsen ist (Bürger).

VI. Das Verhalten des Duodenalsaftes bei Leberkrankheiten.

Will man die Galle selbst untersuchen, so bestehen die beiden Möglichkeiten, entweder die Fistelgalle bei bestehenden Gallen- bzw. Choledochusfisteln oder den durch Duodenalsondierung gewonnenen Duodenalsaft zu benutzen. In letzterem Falle handelt es sich aber nicht um reine Galle.

Denn der Duodenalsaft ist ein Gemisch der Leber-, Pankreas- und Dünndarmsekrete. Da aber die Pankreassekretion keine kontinuierliche ist und in der Regel erst auf den Reiz der Nahrung hin erfolgt, so besteht der in nüchternem Zustande gewonnene Duodenalsaft im wesentlichen aus dem Sekret der Leber. Zwar erfolgt, wie man aus den Tierversuchen Kestners weiß, die Entleerung von Galle durch die Papille Vateri nur in Intervallen von 1 bis $1^{1}/_{2}$ Stunden, in der übrigen Zeit ist die Papille geschlossen. Offenbar wird sie aber durch den Reiz der Sonde offen gehalten und läßt daher die Lebergalle durchfließen. Letzterer ist allerdings stets Pankreassaft beigemischt, wie Bondi, Strisower u. a. auf Grund von Fermentuntersuchungen gefunden haben. Vorübergehende Verdünnung durch Magensaft, Pankreas und Darmsekrete kommen natürlich vor. Benutzt man aber nur goldgelben, klaren, alkalischen Duodenalsaft, der mit grünlich gefärbten, trüben, mit Magensaft gemischten abwechselnd durch die Sonde tropft, so lassen auch die später zu besprechenden quantitativen Untersuchungen gewisse Schlüsse auf die Zusammensetzung der Lebergalle zu. Neben der Auswahl der zur Untersuchung bestimmten Portion des Duodenalsaftes ist auch die Dauer der Sondierung sowie die Lage der Olive zu berücksichtigen (Isaac-Krieger). Alle diese Momente beeinflussen die Zusammensetzung des Duodenalinhaltes. So kommt es, daß seine

Konzentration auch bei gesunden Menschen erhebliche Schwankungen aufweisen kann. Dabei ist noch folgendes zu berücksichtigen: Häufig kann man bei der Sondierung beobachten, daß sich zeitweise dunkel gefärbte Portionen entleeren, die auf Beimischung der farbstoffreicheren Blasengalle bezogen werden; wohl durch den Reiz der Sonde treten reflektorisch Kontraktionen der Gallenblase ein; aber auch vorübergehende Schwankungen der Gallensekretion in der Leber selbst kommen vor (s. S. 474).

Man muß sich also bewußt bleiben, daß der absolute Wert quantitativer Bestimmungen der Gallenbestandteile im Duodenalsaft ein bedingter ist; wir entnehmen die Galle gleichsam nur als Probe aus einem vorüberfließenden Strome (Eppinger). Aber in ähnlicher Lage befinden wir uns ja auch bei anderen quantitativen klinischen Methoden, z. B. bei der Untersuchung des Magensaftes, welche, trotz ihrer Mängel, wichtige diagnostische Resultate ergibt.

Soweit die funktionelle Leberdiagnostik in Frage kommt, kann sich die Untersuchung des Duodenalsaftes auf folgende Punkte erstrecken: Menge der Galle, Gehalt an Gallenfarbstoff (Bilirubin und Urobilin), Gallensäuren, Cholesterin, Eiweiß und eventuell auf die Untersuchung der morphologischen Bestandteile.

1. Die Gallenmenge.

Medak und Pribram haben zuerst die gesamte innerhalb 24 Stunden produzierte Gallenmenge durch Umrechnung des innerhalb bestimmter Zeit erhaltenen Duodenalsaftes auf die ganze Tagesmenge zu bestimmen gesucht. Dabei wird angenommen, daß die Intensität der Sekretion immer die gleiche bleibt, was aber wohl nicht der Fall sein dürfte. Die Autoren haben zwar brauchbare Vergleichsresultate erhalten (vgl. auch Eppinger), jedoch spielt die Bestimmung der Gallenmenge in dieser Weise bisher für die funktionelle Diagnostik keine Rolle (s. auch S. 473).

2. Der Bilirubingehalt.

Zur Bestimmung des Gallenfarbstoffes stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, z. B. die spektrophotometrische, der sich Eppinger bediente. Für rein klinische Zwecke benutzten die meisten Autoren entweder die Hijmans v. d. Berghsche Methode oder es wurde auch nach dem Vorgange von Goodman, sowie Medak-Pribram Bilirubin durch Knochen mit Kalilauge in Biliverdin überführt und dies durch Vergleich mit einer Biliverdinlösung colorimetrisch bestimmt (Beth).

In der Galle selbst sind 40—60 Bilirubin-Einheiten = 20—30 mg % Bilirubin enthalten (H. v. d. Bergh, Strisower). In der Leichengalle sollen 100 bis 250 Einheiten vorhanden sein (Lepehne). Der Farbstoffgehalt des Duodenalsaftes wird auf 3—9 Einheiten (durchschnittlich 5 mg%) geschätzt (Lepehne, Beth, Strauß und Hahn u. a.). Nur Strisower und Hetényi geben höhere Werte (40—60 Einheiten Bilirubin) an, vielleicht durch Beimischung von Blasengalle bedingt. Trotz der Unsicherheit der ganzen Methoden läßt bei den verschiedenen Erkrankungen der Leber die Bestimmung des Bilirubingehaltes gewisse differentialdiagnostische Schlüsse zu.

1. Völlige Abwesenheit von Gallenfarbstoff im Duodenalsaft findet sich bei mechanischem Ikterus durch Behinderung des Gallenabflusses, z. B. bei Carcinomen an der Leberpforte mit völligem Verschluß

des Ductus choledochus, ferner auch in einzelnen Fällen von sog. Icterus catarrhalis auf der Höhe der Erkrankung (Strisower, Lepehne, Kahn u. a.). Es ist aber überraschend, wie häufig beim Icterus catarrhalis trotz völliger Farbstofffreiheit der Stühle Bilirubin im Duodenalsaft gefunden wird.

2. Eine Verminderung des Farbstoffgehaltes findet sich vor allem beim katarrhalischen Ikterus und bei partieller Gallenstauung. Dann aber auch bei Lebertumoren, in manchen Fällen von Cholelithiasis, bei Icterus lueticus, in manchen Fällen von Lebercirrhose (Lepehne, Hetényi).

3. Hoher Bilirubingehalt (Primäre Pleiochromie) wird gefunden bei allen Krankheiten mit vermehrtem Blutzerfall: also vor allem beim hämolytischen Ikterus (Eppinger, Bondi, Medak und Pribram, Rosenthal, Lepehne). Bei der perniziösen Anämie ist nicht in allen Fällen eine Erhöhung des Farbstoffgehaltes festzustellen. Von 9 Fällen Lepehnes zeigten nur 6 Pleiochromie des Duodenalsaftes (Werte von 16—48 Bilirubin-Einheiten), während bei den übrigen der Farbstoffgehalt normal war. Hetényi hat normalen oder gar verminderten Bilirubingehalt hauptsächlich bei akuten Verschlimmerungen gefunden; er sieht darin ein Zeichen bestehender Leberinsuffizienz.

Bei Polycythämie findet sich — wenigstens in gewissen Stadien der Erkrankung — eine Pleiochromie des Duodenalsaftes (Hetényi), was als Kompensationsvorgang (verstärkte Hämolyse) aufgefaßt werden kann.

In Fällen von abklingendem Icterus catarrhalis sahen Beth, Lepehne und auch Strisower bei noch beträchtlicher Bilirubinämie normale oder erhöhte Konzentration des Bilirubins im Duodenalsafte (Sekundäre Pleiochromie). Auch diese Erscheinung wird von Feigl und Querner auf hämolytische Prozesse zurückgeführt, aus demselben Grunde ist auch bei der splenomegalischen Lebercirrhose Hyperchromie des Duodenalinhaltes vorhanden (Strisower, Eppinger, Lepehne, Sonnenfeldt, Hetényi).

Hier sei noch erwähnt, daß spontane Beimischung von Blasengalle zur Lebergalle Pleiochromie vortäuschen kann (Pseudopleiochromie, Lepehne).

3. Der Gehalt an Urobilin.

Schon gelegentliche ältere Beobachtungen, bei denen eine Rosafärbung des erbrochenen gallehaltigen Mageninhaltes beim Stehen an der Luft erfolgte, wurden auf das Auftreten von Urobilin und Urobilinogen in der Galle bezogen (Jaworski, Penzoldt, May, Meinel). Spätere systematische Untersuchungen (Hammarsten, Riva, Vitali, F. Müller, Braunstein, Beck) ergaben, daß die Galle häufig Urobilin enthält; Urobilinogen fanden Neubauer sowie Kimura regelmäßig in derselben, ebenso Fischler und neuerdings Adler in der bei Operationen erhaltenen Galle. Neuerdings hat Weltmann auf den hohen Urobilinogengehalt der Schweinegalle hingewiesen im Gegensatz zu dem geringen der menschlichen Galle.

Über das Vorkommen beider Farbstoffe im Duodenalsaft des gesunden Menschen machen die neueren Autoren verschiedene Angaben. Bondi, Gang und Klein, Medak und Pribram, Eppinger, Strisower fanden nur in vereinzelten Fällen Urobilinogen, womit meine eigenen Beobachtungen übereinstimmen; nach Lepehne ist in der Lebergalle kein, wohl aber in der Blasengalle

Urobilinogen vorhanden. Strauß und Hahn finden in jedem Duodenalsaft Urobilin, und zwar in ziemlich erheblicher, in den einzelnen Fällen verschieden großer Menge. Auch sie finden in der Blasengalle größere Quantitäten. Der Mittelwert betrug bei ihnen 0,14°/₀ in der Lebergalle gegenüber 0,6°/₀—1,3°/₀ in der Blasengalle. Auch Adler stellte stets Urobilin durchschnittlich 4—5 mg°/₀. Wir selbst fanden immer höchstens nur Spuren von Urobilin. Weltmann und Barrenscheen machen auf eine Fehlerquelle beim Nachweis von Urobilin in bilirubinhaltigen Flüssigkeiten aufmerksam, die dadurch gegeben ist, daß bei Jodzusatz eine Oxydation von Bilirubin stattfindet und es dadurch zum Auftreten fluorescierender Substanzen kommt, welche kein Urobilin sind.

4. Die Gallensäuren.

Ebenso wie im Harn und Blut hat auch im Duodenalsaft die quantitative Bestimmung der Gallensäuren mit großen Schwierigkeiten zu kämpfen.

Die gravimetrischen Methoden von Huppert, Hoppe-Seyler, Goodman u. a. erwiesen sich ebenso wie die colorimetrischen für die Untersuchung des Duodenalsaftes unbrauchbar. Die relativ besten Resultate lieferten auch hier die Bestimmung der Oberflächenspannung, besonders in der Form, wie sie Beth ausführte, der die Gallensäuren durch vorherige Behandlung des Duodenalsaftes mit Alkohol und Äther möglichst isolierte und ihre Lösungen dann mit dem Traubeschen Stalagmometer untersuchte [1]).

Eine auf ganz anderen Prinzipien beruhende Methode haben kürzlich Rosenthal und v. Falkenhausen ausgearbeitet. Sie stützt sich auf die Arbeiten von Forster und Hooper, welche in der Hundegalle die Taurocholsäure durch Hydrolyse mit Natronlauge in Cholsäure und Taurin überführten, die Menge des Taurins durch Bestimmung seines Aminostickstoffs nach van Slyke ermittelten und schließlich die Taurocholsäure durch Umrechnung bestimmten. Bei der Übertragung dieser Methode auf die menschliche Galle war zu berücksichtigen, daß diese auch Glykocholsäure enthält. Wollte man sich daher nicht nur mit der Schätzung des Gesamtsäuregehaltes durch Bestimmung des hydrolytisch abspaltbaren Aminostickstoff begnügen, so mußte eine Gallensäure getrennt bestimmt werden. Nach dem Vorgange von Hoppe-Seyler, Spiro, v. Bergmann wurde daher der Taurocholsäuregehalt durch Bestimmung des alkohollöslichen nichtoxydierten Schwefels erfaßt. Der Schwefel wird auf den dem Taurin entsprechenden Aminostickstoff umgerechnet und der gefundene Wert von dem Gesamtamino-Stickstoff der Gallensäuren in Abzug gebracht. Dadurch läßt sich sowohl die Gesamtmenge der beiden Gallensäuren wie ihr gegenseitiges Mengenverhältnis feststellen. Bezüglich der Einzelheiten in der Anwendung dieses Verfahrens sei auf die Arbeiten von Rosenthal und v. Falkenhausen verwiesen, ebenso kann nur auf eine von denselben Autoren, allerdings vorläufig nur für die Galle ausgearbeitete colorimetrische Methode zur Bestimmung der Gallensäuren aufmerksam gemacht werden.

Da die von Rosenthal und v. Falkenhausen gewonnenen Zahlen bisher die einzigen sind, die auf Genauigkeit Anspruch machen, seien ihre Befunde bei lebergesunden Menschen hier wiedergegeben.

Tabelle II.

In 10 ccm Duodenalsaft sind enthalten in mg:

	Fall I	Fall II	Fall III	Fall IV	Fall V
Gallensäuren	130,3	85,47	45,1	53,9	86,4
Taurocholsäure	21,5	26,45	25,47	17,7	17,6
Glykocholsäure	108,8	59,02	19,63	36,25	68,8
Glykokollsäure / Taurocholsäure	5 : 1	2,3 : 1	0,76 : 1	2,1 : 1	4 : 1

[1]) Vgl. die eingehende Kritik der einzelnen Methoden bei Rosenthal und v. Falkenhausen.

Bei der Betrachtung dieser Tabelle ist auf die Zahlen für die Gesamtmenge der Gallensäuren der geringste Wert zu legen, da aus früher erörterten Gründen absolute Zahlen beim Duodenalsaft keine große Bedeutung haben. Es zeigt sich weiter, daß das Verhältnis Glykocholsäure zu Taurocholsäure in weiten Grenzen schwankt und meist die Glykocholsäure die Taurocholsäure im menschlichen Duodenalsaft erheblich überwiegt, entsprechend den Befunden bei reiner Galle; gelegentlich kommen beide Säuren in ungefähr gleichem Mengenverhältnis vor.

Für die Relation beider Säuren sind, wie Rosenthal und v. Falkenhausen ausführen, die Menge des zur Kuppelung verfügbaren Taurins und Glykokolls einerseits, der freien Cholsäuren anderseits sowie die Affinität der letzteren zu den beiden Aminosäuren maßgebend; im wesentlichen hängt ihre Verteilung also vom Eiweißstoffwechsel ab. Bei der perniziösen Anämie wurde eine Umkehr des Verhältnisses gefunden, möglicherweise wegen des starken Angebotes von Taurin (aus dem Cystin des Globins der zerfallenden Erythrocyten stammend).

Die Arbeiten von Rosenthal und v. Falkenhausen eröffnen jedenfalls sehr interessante Ausblicke hinsichtlich der Bildung der Gallensäuren und ihrer Beziehungen zum intermediären Eiweißstoffwechsel, auch unter pathologischen Bedingungen.

Man hat sich dafür von klinischer Seite bisher wenig interessiert, mehr für die Beziehungen zwischen Gallensäuren und Cholesterin. Auf Grund der durch die Chemiker (Wieland u. a.) aufgedeckten strukturchemischen Beziehungen zwischen diesen Körpern ist man der Frage nachgegangen, ob auch in vivo ein Zusammenhang zwischen Cholesterinstoffwechsel und Gallensäurebildung besteht. Medak und Pribram hatten in Fällen von Hypercholesterinämie eine verminderte Ausscheidung von Cholesterin in der Galle festgestellt, auch Beth, der aber in solchen Fällen gleichzeitig auch einen erhöhten Gehalt des Duodenalsaftes an Gallensäuren fand und daraus den Schluß zog, daß bei Hypercholesterinämie das Cholesterin in der Leber in höherem Grade abgebaut und als Gallensäure ausgeschieden werde. Ob dies zutrifft, steht noch dahin, zumal im Gegensatz zu diesen Befunden Foster und Hooper auch nach Zufuhr großer Mengen von Cholesterin keine Veränderung in der Ausscheidung der Gallensäuren beim Hunde gesehen hatten und Thannhauser in den Faeces keine vermehrte Gallensäureproduktion durch gesteigerte Cholesterinresorption erkennen konnte. Demnach dürften die Gallensäuren nicht das Endprodukt des intermediären Cholesterinabbaues sein, sondern ein Produkt, das unabhängig vom Angebot ja nach Bedarf aus Cholesterin gebildet wird.

Was die Ausscheidung der Gallensäuren im Duodenalsaft betrifft, so haben die bisher vorliegenden Untersuchungen bei einer Reihe schwerer Leberkrankheiten eine Herabsetzung seines Gehaltes an Cholaten ergeben; so bei Icterus catarrhalis, atrophischer Lebercirrhose, gelber Leberatrophie, Ikterus infolge Cholelithiasis (Beth, Lepehne). Auch in der Mehrzahl der Fälle von Icterus neonatorum fand Lepehne verminderten Gallensäuregehalt. Über die Ursache dieser Befunde (verminderte Bildung von Gallensäuren?) läßt sich noch nichts

Sicheres sagen, ebensowenig wie die Frage nach dem Orte ihrer Bildung (Leberzelle oder Kupfferzelle) bisher geklärt ist.

Was bisher über das Verhalten des Cholesterins im Duodenalsaft — meist mit der nicht allen Anforderungen genügenden colorimetrischen Methode von Autenrieth - Funk bestimmt — vorliegt, läßt sich ebenfalls in wenige Worte zusammenfassen. Schon beim Lebergesunden bewegen sich die Werte in weiten Grenzen von Spuren bis 0,16% (Strauß und Hahn) bzw. 0,007 bis 0,062% (Rosenthal und v. Falkenhausen), entsprechend den erheblichen Schwankungen, denen der Gehalt der Galle selbst an Cholesterin unterworfen ist (0,06 bis 1,07%, Stepp und Nathan). Unter Berücksichtigung des bei der Hypercholesterinämie Gesagten ist verständlich, daß besonders beim Gallenabschluß der Cholesteringehalt des Duodenalsaftes vermindert ist. Bei Kindern mit Icterus catarrhalis fehlt Cholesterin gänzlich im Duodenalsaft (Elias und Schmidt). Ob der Cholesterinverminderung bei anderen Hepatopathien, die nicht mit Ikterus einhergehen, eine spezifisch pathognomonische Bedeutung zukommt, ist noch fraglich angesichts der Tatsache, daß auch bei Diabetikern oder Nierenkranken verminderte Cholesterinwerte im Duodenalsaft gefunden werden. Beim Icterus haemolyticus findet sich eine Cholesterinvermehrung, was angesichts des Cholesterinreichtums der zerfallenden Erythrocyten ohne weiteres klar ist.

5. Die Albuminocholie.

Ebenso wie die reine Galle enthält auch der Duodenalsaft normalerweise einen durch Essigsäure fällbaren Eiweißkörper, das Mucin, aber keine durch Hitze koagulierbare Proteine. Die Menge des Mucins beträgt im normalen Duodenalsaft 1,5—3 Teilstriche im Nißlschen Röhrchen; wenn nach Entfernung des Mucins durch Fällung mit Essigsäure beim Kochen eine geringgradige Trübung entsteht, so ist sie durch Nucleoalbumin oder durch im normalen Pankreassekret in geringer Menge vorhandene koagulable Eiweißkörper bedingt (Raue).

Unter pathologischen Bedingungen erscheinen aber koagulable Eiweißkörper in der Galle bzw. im Duodenalsaft. Bekannt sind die Versuche von Brauer, der als erster bei Hunden mit Gallenfisteln nach größeren Gaben von Alkohol Eiweißausscheidung in der Galle beobachtete, ebenso wie Pilzecker bei Arsen- und Phosphorvergiftung. Aus der Galle solcher Tiere isolierte Lang Fibrinogen. Heinrichsdorf wies nach, daß die Eppingerschen Gallenthromben kein Produkt der Galle, sondern wahrscheinlich geronnene Eiweißkörper sind, die sich sekundär mit Bilirubin imbinieren. Es war daher zu erwarten, daß bei Erkrankungen der Leber bzw. der Gallenwege auch im Duodenalsaft gerinnbares Eiweiß auftritt.

Beim Icterus catarrhalis wurde es denn auch von Raue sogar noch einige Zeit nach Abklingen der Gelbsucht gefunden; von Strisower dagegen nicht. Beim Icterus lueticus bzw. dem in Anschluß an Salvarsaninjektionen auftretenden wurde von beiden Autoren beträchtliche Albuminocholie gefunden. Bei Cholelithiasis und Cholecystitis waren die Befunde wechselnd; bei Cholangitis soll die Galle sehr eiweißreich sein (Strisower). Stauungsleber, Cirrhosen, Leberlues, metastatische Tumoren gehen nicht mit Albuminocholie einher (Deloch, Raue). In Übereinstimmung mit Brauers experimentellen Befunden wurde

auch bei chronischen Alkoholisten koagulables Eiweiß im Duodenalsaft nachgewiesen (Raue). Bei perniziöser Anämie fand sich meist ein erhöhter Eiweißgehalt des Saftes (Strisower u. a.).

Eine besondere funktionell-diagnostische Bedeutung kann ich der Albuminocholie auch auf Grund eigener Beobachtungen vorläufig nicht beimessen. Es ist verständlich, daß bei Erkrankungen der Gallenwege Eiweißkörper von den erkrankten Schleimhäuten sezerniert werden können, ebenso daß bei Leberaffektion die Leberzellen für koagulable Eiweißkörper durchgängig werden; aber im einzelnen liegen die Verhältnisse noch nicht klar; am konstantesten scheint noch das Auftreten von Albuminocholie bei Cholangitis zu sein.

6. Die morphologischen Bestandteile.

Ebenso scheint die morphologische Untersuchung der Duodenalflüssigkeit mehr für die topische Diagnostik der Gallenwege als für die funktionelle Diagnose der Leberkrankheiten in Betracht zu kommen.

Auf Anregung von Stepp, der derartige Untersuchungen zuerst vorgenommen, hat J. Rothman - Manheim den Duodenalinhalt vor und nach Einführung von Wittepepton mikroskopisch untersucht.

Einige Kubikzentimeter der ausgeflossenen Galle werden mit $^1/_3$ Volumen 10%iger Formollösung versetzt und bis zum Sieden erhitzt. Alsdann wird zentrifugiert, das Zentrifugat auf Objektträger dünn ausgestrichen und nach Giemsa gefärbt. Normalerweise sollen sich in beiden Portionen nur $^1/_3$ Zellen im Gesichtsfeld finden. Meist sind das zylindrische Zellen. Unter pathologischen Verhältnissen treten reichlich Leukocyten und Epithelien auf. Reichlicher Gehalt der Peptongalle an diesen Zellen soll für eine Erkrankung der Gallenblase sprechen. Bei Icterus simplex sollen reichlich Epithelien vorhanden sein.

Ähnliche Befunde hatten Delvel, Gorke sowie Loeber. Gorke fand bei Ikterus mehrfach Gallenzylinder wie früher auch schon Bondi; diese Zylinder scheinen aber auch ohne eine Erkrankung des Leberparenchyms vorzukommen. Allerdings werden aber auch schon im Duodenalsaft normaler Personen zahlreiche zellige Bestandteile gefunden (Langanke, Weilbauer). Auch das mikroskopische Verhalten vor und nach Peptoneinführung ergab inkonstante Verhältnisse. Tvilstegaard z. B. sah in 10 Fällen von Cholecystitis mehr oder weniger reichlich Leukocyten im Duodenalsaft; die Einspritzung von Peptonlösung bewirkte nur Änderung in quantitativer, nicht in qualitativer Beziehung. Fast alle Autoren, die sich weiterhin mit der Frage beschäftigten, wie Isaac - Krieger, v. Friedrich, Hecht und Mantz, legen ebenfalls den morphologischen Befunden keine größere Bedeutung bei und warnen vor ihrer Überschätzung, besonders hinsichtlich der Provenienz der Leukocyten. Trotzdem kann die mikroskopische Untersuchung, besonders nach Magnesium-Sulfat-Eingießung, wie auch Kahn an einschlägigen Fällen zeigt, gelegentlich bei Vorhandensein einer Cholecystitis mit Sicherheit erweisen.

7. Zusammenfassung.

Nachdem bisher das Verhalten der einzelnen Gallenbestandteile im Duodenalsaft gesondert betrachtet wurde, sind noch einige Bemerkungen über die Beziehungen der einzelnen Gallenbestandteile zueinander nötig. Was die Ausscheidungsverhältnisse des Bilirubins einerseits, der Gallensäuren und des Cholesterins andererseits betrifft, so besteht in dieser Beziehung kein Parallelismus (Beth, Lepehne, Rosenthal und v. Falkenhausen). Die folgende

Tabelle der Arbeit der letztgenannten Autoren entnommen, zeigt das sehr deutlich schon für den Lebergesunden.

Tabelle III.

Nr.	Bilirubin-einheiten	Cholesterin %	Gesamtmenge der Gallensäuren mg	Glykocholsäure mg	Taurocholsäure mg	Glykocholsäure / Taurocholsäure
1	1	0,031	130,35	108,799	21,551	5,1 : 1
2	1	0,008	37,02	26,599	10,421	2,6 : 1
3	2,5	0.035	45,106	19,636	25,470	0,76 : 1
4	3.25	0.007	80,881	63,893	16,988	4 : 1
5	4,75	—	85,477	59,02	26,457	2,3 : 1
6	5	—	35,922	16,524	19,398	0,84 : 1
7	5,5	0,062	53,971	36,244	17,727	2,1 : 1
8	6	—	32,210	18,673	13,537	1,5 : 1
9	7,5	0,06	96,432	68,79	17,642	4 : 1
10	14	0,042	102,127	65,776	36,351	1,8 : 1

Die Ausscheidung des Bilirubins und Cholesterins vollzieht sich also in weitgehender Unabhängigkeit voneinander; ebenso verläuft die Ausscheidung der Gallensäuren ohne erkennbare Beziehungen zur Bilirubinsekretion. Beim Icterus catarrhalis ist die Ausscheidung sämtlicher drei Gallenbestandteile vermindert. Sonst liegen bei anderen pathologischen Zuständen der Leber brauchbare vergleichende Untersuchungen kaum vor.

Die Duodenaluntersuchung trägt also sehr wesentlich dazu bei, einen gewissen, wenn auch vorläufig noch lückenhaften Einblick in die Störungen einzelner, die Bildung und Ausscheidung der Gallenbestandteile betreffenden Partialfunktionen der Leber. Einen besonderen Wert gewinnt sie aber, wenn sie mit den Blutbefunden verglichen wird, wie dies bereits mehrfach geschehen (Strisower, Hetényi, Lepehne, Beth, Rosenthal, v. Falkenhausen u. a.). Klare Verhältnisse gibt bisher allerdings nur der Vergleich des Verhaltens des Bilirubins im Blute einerseits, im Duodenalsaft andererseits. Dieser gestattet folgende Typen aufzustellen:

I. Fälle von entgegengesetztem Verhalten des Bilirubins im Duodenalsaft und Blute: ersteres fehlend, letzteres stark vermehrt.

Typus der Stauung (mechanischer Ikterus).

II. Fälle mit normalem oder meist vermindertem Bilirubingehalt im Duodenalsaft und erhöhtem Bilirubin des Blutes.

Typus der Störung der sekretorischen Fähigkeit der Leber (hepatische Ikterusform).

III. Fälle mit erhöhtem Bilirubingehalt sowohl im Blute wie im Duodenum.

Typus des polychromen Ikterus.
(Siehe auch Tabelle IV.)

Tabelle IV. Übersicht über das Verhalten der einzelnen Gallenbestandteile bei den verschiedenen Ikterusformen.

	Duodenalsaft					Blut			Harn		
	Bilirubin	Urobilinogen	Gallensäuren	Cholesterin	Eiweiß	Bilirubin	Gallensäuren	Cholesterin	Bilirubin	Urobilin	Gallensäuren
I. Stauungsikterus völliger Gallenabschluß	fehlt		vermindert	vermindert		stark	vorhanden	vermehrt	vorhanden	fehlt	vorhanden
partieller Gallenabschluß . . .	vermindert			vermindert		vermehrt		vermehrt	vorhanden	vorhanden	
II. Hepat. Ikterus 1. Icterus catarrh. a) Auf der Höhe d. Erkrankg.	vermindert		vermindert	vermindert	fehlt	vermehrt	vorhanden		vorhanden	fehlt	vorhanden
b) Abklingend	vermehrt	vorhand.	steigend	steigend	fehlt	fallend			vorhanden	vorhanden	
2. Icterus lueticus	vermindert				vorhand.	vermehrt			vorhanden	fehlt	
3. Ikterus durch Cholangitis . .	vermindert	nur beim Abklingen vorhand.	vermindert		vorhanden	vermehrt			vorhanden	vorhanden	
4. Ikterus b. Cholelithiasis . . .	vermindert			vermind.		vermehrt			vorhanden	vorhanden	
beim Abklingen	vermehrt	reichlich	steigend			fallend			vorhanden	vorhanden	
5. Icterus neonat.	vermehrt		vermindert			vermehrt		vermindert	fehlt oft	oft vorhanden	oft vorhanden
III. Pleiochromer Ikterus	vermehrt	reichlich		vermehrt	meist vorhand.	vermehrt	fehlend	normal	fehlt	vorhanden	fehlen
außerdem: Pern. Anämie . Malaria . . . . Splenomegalie . Polycythämie .	vermehrt	reichlich	normal	normal	meist vorhanden	vermehrt			fehlt	vorhanden	

B. Störungen der Gallenbildung.

Die Untersuchung des Duodenalsaftes beim Menschen hat, wie im vorigen Abschnitt auseinandergesetzt wurde, zwar bei einzelnen Erkrankungen der Leber, insbesondere den mit Ikterus einhergehenden, eine Verminderung des Gehaltes an Galle bzw. einzelner Gallenbestandteile ergeben, aber ein Urteil, ob dabei eine Störung der Leberfunktion im Sinne verminderter Bildung von Galle vorliegt, ist nicht möglich, schon deshalb nicht, weil ein großer Teil der Galle in das Blut, den Harn und die Gewebe übergeht. Es ist überhaupt noch nichts darüber bekannt, ob bei schweren Parenchymerkrankungen weniger Galle als normal gebildet wird. Die Entscheidung ist um so schwerer, als die Angaben über die vom Gesunden in 24 Stunden produzierte Gallenmenge in weiten Grenzen schwanken (Zahlen zwischen 500 und 1000 ccm bei Tigerstedt, Hammarsten u. a.) und diese sicher auch von Einflüssen der Ernährung weitgehend abhängig ist. Die von Menschen mit Gallenfisteln stammenden Zahlen sind auch nicht ohne weiteres verwertbar, da hier von normalen Verhältnissen keine Rede mehr sein kann, nicht nur weil mit dem Aufhören des Gallenkreislaufs ein mächtiger Antrieb zur Gallenbildung fortfällt, sondern auch weil es sich meist um Menschen handelt, deren Leber schon durch die zur Fisteloperation führende Erkrankung schwer geschädigt ist.

Immerhin wäre für die Pathologie die Feststellung quantitativer Unterschiede in der Größe der Gallensekretion von Interesse; man könnte dann von Hypocholie bzw. Acholie und von Hypercholie sprechen; darunter wäre nicht nur die Vermehrung bzw. Verminderung einzelner Gallenbestandteile, sondern der Galle in ihrer Gesamtheit zu verstehen. Neuerdings bezeichnet Brugsch als Cholerese den Vorgang der Gallenabsonderung; die Cholerese ist von der Cholagogie, worunter nur die Austreibung der Galle aus der Blase verstanden wird, zu scheiden.

1. Acholie.

Die Frage, ob völliges Versiegen der Gallenbildung vorkommt, wurde in neuerer Zeit wieder häufiger erörtert im Anschlusse an jene Fälle, in denen sich bei Operationen in den großen Gallenwegen keine Galle, sondern eine farblose Flüssigkeit, die sog. weiße Galle, findet. Diese Erscheinung wird schon von Frerichs in seiner Klinik der Leberkrankheiten erwähnt und sie ist in den letzten Jahren wieder mehrfach beschrieben worden. (Ausführliche Literatur bei Klose und Wachsmuth.) Die sog. weiße Galle wird nur bei Verschluß der Gallenwege beobachtet. Meist handelt es sich um komprimierende Tumoren, aber auch um andere Hindernisse für den Gallenabfluß; Gallenbestandteile lassen sich in dieser weißen Galle kaum nachweisen (Klose und Wachsmuth). Gleichzeitig besteht in diesen Fällen schwerer Ikterus. Das Bestehen von Gelbsucht macht es eigentlich schon von vornherein unwahrscheinlich, daß — wie früher von einzelnen angenommen wurde — eine Erschöpfung der Gallenbildung der Erscheinung zugrunde liegen könne. Vielmehr ist sicher, daß es sich nicht um fehlende Gallenbildung, sondern um eine Sekretionsstörung handelt, indem das Sekret der Schleimhaut der Gallenwege, eben die „weiße Galle“, sich infolge der Abflußsperre anhäuft und unter einem Drucke steht, welcher dem Sekretionsdruck der Leber mindestens gleich ist. Infolgedessen kann die Galle nicht in die Gallenwege sezerniert werden, sondern geht ganz in die Blutbahn über.

Man spricht daher besser von Gallengangshydrops. Die Diagnose desselben ist für den operierenden Chirurgen von großer praktischer Bedeutung.

Acholia completa ist somit in der menschlichen Pathologie bisher nicht erwiesen; die Leberzelle bleibt hinsichtlich der Gallenfarbstoffbildung auch bei schwerer Schädigung hartnäckig funktionsfähig.

Bei Gallenfisteltieren scheint allerdings durch lang dauerndes Hungern ein völliges Versiegen der Gallenbildung, eine komplette Acholie. eintreten zu können (Perofft), auch bei schwerster Phosphorvergiftung kann ein Versiegen der Bilirubinbildung beobachtet werden (Fischler).

2. Hypocholie.

Brugsch und Fränkel haben jüngst versucht, Verminderung der Gallensekretion durch den Nachweis verschlechterter Seifenresorption nach Verfütterung von stearinsaurem Natrium zu erkennen. In Fällen von Lebererkrankung, auch ohne Ikterus, wollen sie auf diese Weise Hypocholie gefunden haben.

3. Polycholie.

Polycholie ist zu trennen von der Pleiochromie. Hier handelt es sich um Absonderung einer farbstoffreicheren Galle, dort um Vermehrung der gesamten Gallenabsonderung. Auch hier liegen nur Beobachtungen am Gallenfistelpatienten vor. Bei diesen beträgt die Menge der täglichen Fistelgalle durchschnittlich 250—500 ccm in 24 Stunden, in einzelnen Fällen steigt diese Menge um das Doppelte (Gundermann). Flüssigkeitszufuhr hat keinen Einfluß auf die Ausscheidungsgröße. Wahrscheinlich handelt es sich hier nicht um echte Polycholie, sondern um pathologisch erhöhte Wasserausscheidung durch die Leber oder auch um erhöhte Sekretion der Gallengangsdrüsen.

4. Beeinflussung der Gallenbildung durch Pharmaca und andere Stoffe.

Die Beeinflussung der Cholerese durch Nahrungszufuhr und die verschiedensten pharmakologischen Substanzen wurde von Brugsch und Horsters, Neubauer, Petroff u. a. studiert. Es geht aus diesen Versuchen unzweifelhaft hervor, daß die Sekretion der Galle auf diese Weise sehr wesentlich beeinflußt werden kann, und es ist möglich, daß sich daraus auch für die Therapie Folgerungen ergeben werden. In diagnostischer Beziehung liegen noch keine Resultate vor. Es soll daher hier nicht weiter darauf eingegangen werden. Nur kurz möge die Wirkung des Peptons und des Magnesiumsulfates bei intraduodenaler Einführung gestreift werden, weil diese Methode sich bereits ausgedehnter klinischer Anwendung auch für die Zwecke der funktionellen Diagnostik der Leber erfreut.

Stepp hat zuerst beim Menschen nach intraduodenaler Einspritzung von 30 ccm einer 10%igen Lösung von Wittepepton das Ausfließen stark dunkelgefärbten Duodenalsaftes beobachtet. Die stärkere Färbung soll nach seiner Annahme durch Beimischung der konzentrierten Gallenblasengalle zur Lebergalle entstehen. Er stützte sich dabei auf die Tierexperimente von Rost, sowie von Klee und Klüpfel, die den durch Wittepepton hervorgerufenen Erguß von Galle auf eine reflektorische Kontraktion der Gallenblase zurückführten. Lyon erzielte das gleiche durch intraduodenale Einführung von 10 ccm einer 30%igen Lösung von Magnesiumsulfat, aber auch anderer Salze (3%iges Chlornatrium, 0,06 g Kalomel), sowie von 25%iger Zuckerlösung.

Veranlassung der Versuche von Lyon waren die Arbeiten Meltzers, der Erschlaffung des Sphincter Oddi und Kontraktion der Gallenblase nach intraduodenaler Einführung von Magnesiumsulfat beobachtet hatte.

Kriterien dafür, daß die unbeeinflußt aus dem Duodenum fließende Galle Lebergalle und die nach den erwähnten Eingriffen gewonnene Galle Blasengalle sei, bildeten für die genannten Autoren der höhere Gehalt der letzteren an Bilirubin und Cholesterin, sowie ihr höheres Gewicht und der vermehrte Trockenrückstand. So fand Stepp in der Lebergalle einen Trockenrückstand von 1,65% und einen Cholesteringehalt von 0,075%, gegenüber 5,61% und 1,21% in dem Gemisch von Lebergalle und Blasengalle.

Gegen diese Anschauungen wurden zuerst von Einhorn Bedenken erhoben, denen seitens anderer amerikanischer Autoren (Simon, Friedenwald und Morrison, Smithies, Karshner und Oleson u. a.) zugestimmt wurde. Einhorn zeigte, daß Patienten nach Entfernung der Gallenblase auf intraduodenale Injektionen ebenfalls dunklere Galle sezernierten, und bei einem Kranken, dessen Ductus cysticus bei der Operation durch einen Stein verschlossen gefunden wurde und dessen Gallenblase nur Eiter und Schleim, aber keine Galle enthielt, war das gleiche der Fall. Auch von den drei cholecystektomierten Patienten Stepps reagierten zwei auf Pepton mit dunkler Galle, die allerdings nicht so stark gefärbt war wie sonst bei normalen Personen nach Pepton. Stepp erklärt dies in Analogie mit den Erfahrungen Rosts beim Tiere so, daß einige Zeit nach der Operation eine gewisse Kontinenz des Schließmuskels an der Papilla Vateri sich entwickle, wodurch die Galle stärker eingedickt werde.

Im Gegensatz zu Stepp deutet Einhorn seine Befunde in der Weise, daß durch die genannten Substanzen bei ihrer Einführung ins Duodenum die Leber zur Sekretion konzentrierterer Galle angeregt werde. In diesem Sinne spreche ebenfalls, daß nicht nur nach intraduodenaler, sondern auch nach rectaler oder subcutaner Applikation von Magnesiumsulfat, Pepton, Glucose usw. dunklere Galle abfließt. Es genüge eben schon eine kleine Veränderung des die Leber durchströmenden Blutes, um einen Wechsel in der Beschaffenheit der Galle herbeizuführen (Einhorn). Übrigens konnten auch wir selbst bei intravenöser Injektion von Dextrose das Fließen dunklerer Galle beobachten.

In Versuchen von Crohn, Reiß und Rodin, welche Hunden Methylenblau in die Gallenblase injizierten, wurde auch unter dem Einfluß von intraduodenal eingeführten Substanzen keine blaugefärbte Galle entleert, sondern letzteres war nur nach starker Vagusreizung der Fall. Bemerkenswert ist auch der Befund dieser Autoren, daß die Blasengalle hinsichtlich Farbe, Konsistenz, Sediment, sehr oft von der bei der Operation aus der Gallenblase entnommenen Galle sich unterscheidet.

Die Versuche der genannten amerikanischen Forscher konnten allerdings bei der Nachprüfung durch Stepp und Düttmann nicht bestätigt werden. Bei Hunden zeigte sich bei Beobachtung der geöffneten Bauchhöhle nach Eingießung von Wittepepton starke Kontraktionen der Gallenblase und Entleerung intensiv blau gefärbter Galle durch die Sonde.

Trotzdem wird die Frage weiter diskutiert. Lepehne tritt dafür ein, daß die dunkler gefärbte Galle zu mindestens nicht ausschließlich Blasengalle sei. War nach Injektion von Indigocarmin Chromocholie eingetreten, so wurde nach Eingießen von Magnesiumsulfat ins Duodenum in einigen Fällen in der dunkleren Galle nicht nur Billirubin, sondern auch das Carmin in stärkerer Konzentration gefunden. In anderen Fällen wurde nur eine Vermehrung der Bilirubinfärbung festgestellt. Ersteres kann auf Sekretion einer konzentrierteren Lebergalle, letzteres auf Beimischung von Blasengalle bezogen werden. Auch der von Lepehne durchgeführte Vergleich der Gallensäurezahlen und der Bilirubinzahl der Blasengalle sprach dafür, daß die stärker konzentrierte Galle verschiedenen Ursprunges sein muß. Auch Isaac-Krieger und Höfer wenden sich gegen die Differenzierung von Leber- und Blasengalle durch intraduodenale Injektion. Retzlaff zeigte, daß die stark viscöse, schleimige Blasengalle sich mit der Lebergalle gar nicht so schnell zu einer homogenen Flüssigkeit mischt, wie sie nach Peptoninjektionen erhalten wird.

Wenn man demnach auch annehmen muß, daß durch Magnesiumsulfat und Pepton ein Sekretionsreiz auf die Leber ausgeübt wird, so sind aber Rückschlüsse auf Änderungen der Sekretion wegen der gleichzeitig vorhandenen Wirkung auf die expulsatorische Tätigkeit der Gallenblase sehr unsicher.

C. Störungen der excretorischen Funktion der Leber.

Die ausscheidende Tätigkeit der Leber beschränkt sich bekanntlich nicht nur auf die Ausscheidung der spezifischen Gallenbestandteile (Farbstoff, Gallensäuren, Cholesterin), sondern es werden auch noch andere, teils sonst im Körper vorkommende Stoffe, teils körperfremde Substanzen mit der Galle ausgeschieden. Es sei hier nur soweit darauf eingegangen, als diese Vorgänge mit Funktionsstörungen der Leber in Beziehung stehen können.

I. Ausscheidung körpereigner Stoffe.

a) Die Glykocholie.

Schon Claude Bernard hat beobachtet, daß bei Überschwemmung des Körpers mit Zucker dieser in die Galle übertritt, auch Brauer sah beim pankreasdiabetischen Hunde Zuckerausscheidung in der Galle. Es handelt sich hier wohl nur um eine Erscheinung, die Folge der Überzuckerung der Gewebe ist. Für die Pathologie der Leberfunktion wäre es von Interesse zu wissen, ob bei Erkrankungen auch eine „Zuckerundichtigkeit" der Leberzellen resultiert derart, daß es zu einem Übertritt von Zucker in die Galle auch bei nicht erhöhtem Blutzuckergehalt käme. Darüber liegen bisher kaum Untersuchungen vor, nur Hamid berichtet, daß bei rectaler Applikation isotonischer Zuckerlösung bei Ikterus keine Glykocholie nachgewiesen werden konnte.

b) Harnsäure.

Brugsch und Rother haben in jüngster Zeit der Galle eine wesentliche Rolle für die Harnsäureausscheidung zugeschrieben. Uricämie bei Ikterus könnte durch Retention von Harnsäure infolge verminderter Elimination durch die Galle zustande kommen. Auch Harpuder fand in der Galle Harnsäure, aber in so geringer Menge und so inkonstant, daß er im Gegensatz zu den genannten Autoren der Harnsäureausscheidung in der Galle keine größere Bedeutung beimißt als etwa dem minimalen Harnsäuregehalt von Schweiß und Speichel. Auch nach Verabreichung von nucleinsaurem Natron (per os) oder von Harnsäure (intravenös) bleibt der Harnsäuregehalt der Galle im Vergleich zum Harn sehr niedrig, so daß auch hierin kein Beweis für die harnsäureeliminierende Tätigkeit der Leber erblickt werden kann. Bei Choledochusverschluß oder katarrhalischem Ikterus war die Bluthamsäure nicht erhöht, wie es nach der Annahme von Brugsch und Retzlaff der Fall sein müßte. Nur bei akuter gelber Leberatrophie wurde ein erhöhter Harnsäuregehalt des Blutes gefunden, der aber durch den reichlichen Kernzerfall und die Funktionsstörung der Leber ausreichend erklärt ist (s. 487).

c) Anorganische Substanzen.

Die Ausscheidung von Eisen und Kalk in der Galle scheint ebenfalls zu den Funktionen der Leber zu gehören (Brugsch und Irger, Gillert). Bei schwerer Schädigung der Leber infolge Toluylendiaminvergiftung sinkt die Eisenausscheidung in der Galle, während die Bilirubinausscheidung kaum oder nur wenig beeinträchtigt wird (Brugsch-Irger). Ob die Kalkausscheidung eine große Rolle spielt, ist noch fraglich; wenigstens sah Dietrich nach Kalkinjektionen ein geringes Ansteigen des Kalkgehaltes der Galle, er hält aber

die ausgeschiedene Menge für zu unbedeutend, um bei der Excretion des Kalkes wesentlich ins Gewicht zu fallen.

II. Die Ausscheidung körperfremder Stoffe (Chromocholie).

Zahlreiche körperfremde Substanzen, Salicylsäure, Menthol, Urotropin usw., werden mit der Galle ausgeschieden. Ebenfalls schon lange bekannt ist, daß injizierte Farbstoffe zum Teil in der Galle wieder erscheinen (Cholophilie der Farbstoffe, Heidenhain, Brauer, Bürker u. a.). Neuerdings hat Winkelstein am Gallenfistelhund mit unterbundenem Choledochus festgestellt, daß Methylenblau, Indigcarmin, Eosin, Neutralrot, Akridinrot, Phenolsulfophthalein und Phenoltetra-Chlorphthalein in die Galle übertreten. Die Ausscheidung der Farbstoffe beginnt 15—20 Minuten nach der subcutanen Injektion und dauert 8—15 Stunden. Bei phosphorvergifteten Tieren war je nach dem Grade der Schädigung die Ausscheidung der Farbstoffe verzögert.

Auf der Cholophilie der Farbstoffe basieren die Bestrebungen, Farbstoffausscheidung in der Galle zur Prüfung dieser excretorischen Funktion der Leber zu verwenden.

Da die mit der Galle ausgeschiedenen Farbstoffe auch in den Faeces wieder erscheinen müssen, haben Abel und Rowntree sowie Rowntree, Hurwitz und Bloomfield zuerst die Farbstoffausscheidung in den Faeces zur Funktionsprüfung herangezogen. Als Farbstoffe bedienten sie sich des von Orndorff und Black hergestellten Tetrachlorphthaleins, das nach subcutaner oder intravenöser Injektion nicht durch die Nieren ausgeschieden wird, sondern von der Leber aufgenommen, mit der Galle ausgeschieden wird und im Stuhle größtenteils wieder erscheint. Beim Menschen mit gesunder Leber kommen nach intravenöser Injektion von 400 mg der Substanz 30 bis 50% im Stuhle wieder zum Vorschein, in Fällen von Hepatopathie nur 6 bis 14%. Wenn die Ausscheidungsgröße in den Faeces stark herabgesetzt ist, erscheint eine geringe Menge des Farbstoffs im Harn. Bei phosphorvergifteten Tieren wurden im Stuhlextrakt 10 bis 20% des Farbstoffs gefunden gegenüber 33 bis 55% bei normalen Tieren. Die Ausscheidungskurve des Phenoltetrachlorphthaleins sinkt parallel dem Grade der Parenchymschädigung, um bei sehr starker Schädigung den Nullpunkt zu erreichen (Whipple, Mason und Peightal).

Eine wesentliche Verbesserung dieser Methode war es, als man dazu überging, das zeitliche Auftreten von Farbstoff in dem mittels der Duodenalsonde gewonnenen Duodenalsafte zu verfolgen und die in ihm ausgeschiedene Menge zu bestimmen (Mac Neal, Aaron, Beck und Schneider, Piersol und Bockus, Higgins).

Die Technik ist im wesentlichen folgende: 50—150 mg des Phenoltetrachlorphthaleins werden injiziert, nachdem aus der eingelegten Sonde der Saft kontinuierlich zu fließen begonnen hat. Letzterer wird alsdann in alle 2 Minuten gewechselten, mit 3 ccm 40% NaOH enthaltenden Gläsern aufgefangen und der Moment der ersten Rotfärbung festgestellt. Die Menge des ausgeschiedenen Farbstoffes wird colorimetrisch bestimmt. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens des Farbstoffs scheint zum Teil von der Größe der injizierten Dosis abzuhängen. Nach Injektion von 50 mg erfolgte die erste Ausscheidung bei Lebergesunden nach durchschnittlich 15 Minuten, bei Leberkranken nach 32 Minuten; nach Injektion von 150 mg nach durchschnittlich 9 Minuten bei Gesunden und nach 11—13 Minuten bei Kranken. Die Gesamtausscheidung betrug nach Injektion von 50 mg bei Gesunden im Mittel 22 mg (40—50%); bei Funktionsstörungen der Leber schwankte sie zwischen

5 und 12 mg (durchschnittlich 25%), ging aber in ganz vereinzelten Fällen auch unter 5 mg herunter.

F. Rosenthal und v. Falkenhausen haben zu gleicher Zeit ähnliche Untersuchungen mit Methylenblau ausgeführt.

Es wurden 5 ccm einer 2%igen Methylenblaulösung subcutan injiziert und der Duodenalsaft in Abständen von 5—10 Minuten aufgefangen. Der Farbstoff wird als Leukobase ausgeschieden und ihr Nachweis erfolgt durch Fällen des Saftes mit Bleiacetat und Kochen der zentrifugierten Lösung mit Essigsäure, worauf wieder Blaufärbung eintritt. Das Methylenblau läßt sich noch in Verdünnung von 1 : 300 000 nachweisen. Außerdem gestattet die Umwandlung der ausgeschiedenen Leukobasen in den Farbstoff die Erfassung der ganzen Skala der mit der Galle ausgeschiedenen Farbstoffvarianten, während bei anderen cholophilen Farbstoffen die Chromogenvarianten nicht erfaßt werden und sich daher dem Nachweise entziehen.

Rosenthal und v. Falkenhausen stellten folgendes bezüglich der Farbstoffausscheidung in der Galle fest: Bei gesunden Menschen beginnt die Methylenblauausscheidung durch die Galle in 55 bis 95 Minuten; bei allen Ikterusformen ist die Ausscheidung beträchtlich beschleunigt (15 bis 30 Minuten). Eine gleiche Beschleunigung fand sich auch bei einer Reihe anderer Leberkrankheiten (Cirrhosen, Hepatitis acuta, Cholangitis, Cholelithiasis) sowie bei Infektionskrankheiten mit Leberschädigung. Auf Grund ihrer Befunde sehen die Autoren in ihrer Probe einen sehr empfindlichen Gradmesser selbst geringfügiger, im klinischen Bilde zurücktretender Leberschädigungen. Düttmann bestätigte die Befunde von Rosenthal und v. Falkenhausen; Hamid dagegen konnte keine zeitlichen Unterschiede in der Farbstoffausscheidung nach Methylenblauinjektion bei Gesunden und Leberkranken feststellen.

Beim Methylenblau zeigt sich also ein anderes Verhalten der Farbstoffelimination durch die Galle als beim Tetrachlorphthalein, indem ersteres bei Erkrankungen der Leber beschleunigt ausgeschieden wird, letzteres aber verzögert. Das ist auch beim Indigcarmin der Fall, mit dem Lepehne und Hatiéganu arbeiteten.

Es werden von diesem Farbstoff 2 ccm einer 1%igen Lösung intravenös injiziert. Der abfließende Duodenalsaft wird in Abständen von 5 zu 5 Minuten aufgefangen. Enthält er den Farbstoff, so zeigt sich das an dem deutlichen Farbenumschlag von goldgelb in grün bei Beginn der Ausscheidung.

Die Ergebnisse dieser Methode sind im wesentlichen die folgenden: Beim Gesunden erscheint der Farbstoff durchschnittlich 15—60 Minuten post injectionem, bei Choledochusverschluß oder Ikterus kann jede Ausscheidung des Farbstoffes in der Galle fehlen oder sie ist stark verzögert, ebenso wie bei einer Reihe anderer Leberkrankheiten. Einzelheiten ergeben sich aus der Tabelle S. 478.

Eine gewisse störende Beeinflussung erfahren die im vorstehenden geschilderten chromocholoskopischen Proben dadurch, daß die Farbstoffe, sowohl Methylenblau wie auch Indigocarmin, nicht durch die Galle allein, sondern auch von den Magendrüsen ausgeschieden werden (Saxl und Scherf, Weilbauer). Immerhin sind die mit dem Magensaft sezernierten Mengen so gering, daß eine intensivere Färbung der Galle dadurch nicht verursacht wird (Hamid, Weilbauer). Die Proben behalten daher ihre Berechtigung als Methode zur Leberfunktionsprüfung. Sie stellen aber vom rein praktischen Standpunkt aus keine so wesentliche Bereicherung dar, weil man durch ihn nicht viel mehr erfährt als durch andere viel einfacherere Verfahren, z. B. den Urobilinnachweis.

Tabelle V.
Verhalten der einzelnen Leberkrankheiten bei der Indigcarminprobe.

	Beginn der Ausscheidung (Minuten)	Autor
Gesunde	15—45′ 40′ 25—60′ 30—60′ 10—20′	Lepehne, Hatiéganu Einhorn-Laporte Hesse-Wörner Tonietti Borchardt (bei intravenöser Injektion des Farbstoffs)
Icterus catarrhalis Choledochusverschluß	ganz fehlend oder stark verzögert 60—180′	Lepehne, Hesse-Wörner Einhorn-Laporte Borchardt, Tonietti, Weilbauer
Tumormetastasen in der Leber Lebercirrhose Cholecystitis chron. mit großer Leber Cholangitis chron. Schwere Stauungsleber	verzögert	
Cholecystitis acuta Cholelithiasis (Intervall) Leichte Stauungsleber Geringe Tumormetastasen Cystenleber Echinokokkusleber Hämolytischer Ikterus Perniziöse Anämie	normal	Lepehne, Hatiéganu, Hesse-Wörner
Lues hepatis ohne Ikterus	normal verzögert	Hatiéganu, Hesse-Havemann Borchardt

Um so größeres Interesse beansprucht aber die Chromocholoskopie aus pathologisch-physiologischen Gesichtspunkten. Offenbar ist der Sekretionsmechanismus bei den einzelnen Farbstoffen ein verschiedener, wie sich schon aus der Tatsache ergibt, daß einzelne Farbstoffe (Indigocarmin, ebenso Kongorot, Lepehne, und Tetrachlorphthalein) bei Parenchymschädigungen verzögert, Methylenblau aber schneller in der Galle erscheint.

Was letzteren Befund betrifft, so sind Rosenthal und v. Falkenhausen geneigt, in einem gestörten Speicherungsvermögen und in einer gesteigerten Permeabilität der kranken Leberzelle die Ursache für die schnellere Ausscheidung des Methylenblaus zu suchen. Sie stützen sich dabei einerseits auf die Befunde früherer Autoren (Schlecht, Pari), wonach die Leberzellen auf Schädigungen irgendwelcher Art mit einer Einbuße ihres Farbstoffspeicherungsvermögens reagieren, andererseits auf Erfahrungen bei degenerativen Nierenerkrankungen, wo ebenfalls abnorme Durchlässigkeit gegen Farbstoffe nachgewiesen ist. Damit ist das abweichende Verhalten anderer Farbstoffe wie des Indigcarmins natürlich nicht geklärt. Infolge der verschiedenartigen Beziehungen der Farbstoffe zu den Kupfferzellen und den Parenchymzellen der Leber, bei der Mannigfaltigkeit ihrer chemischen Konstitution und der physikalisch-chemischen Eigenschaften sowie der dadurch bedingten wechselnden Affinität zu den intracellulären und sekretorischen Strukturgruppen sind die

Verhältnisse im Augenblick noch schwer übersehbar und kaum befriedigend zu erklären.

Während die geschilderten Methoden darauf beruhen, die Größe der Ausscheidung des injizierten Farbstoffes durch die Leber festzustellen, hat Rosenthal (Baltimore) untersucht, wie lange Phenoltetrachlorphthalein im Blute kreist, von der Vorstellung ausgehend, daß die Leber je nach ihrer Funktionstüchtigkeit die Fähigkeit hat, den Farbstoff dem Blute schneller oder langsamer zu entziehen. So ist bei Hunden nach intravenöser Injektion von 5 mg pro Kilogramm Gewicht schon nach 30 Minuten, beim Menschen nach 40 bis 60 Minuten kein Farbstoff mehr im Serum vorhanden. Bei Leberschädigung zirkuliert Tetrachlorphthalein sehr viel länger, so daß nach 1 Stunde noch 3 bis 60% im Blute gefunden werden. Die stärkste Retention findet sich beim Icterus catarrhalis. Auch nach 1 bis 2 Jahre zurückliegender Erkrankung ließ sich durch verzögerte Ausscheidung des Farbstoffs noch leichte Leberschädigung nachweisen (Greenbaum und Brown). Bei völligem Choledochusverschluß ist die Konzentration des injizierten Farbstoffs im Blute nach 60 Minuten ebenso hoch wie nach 15 Minuten (Ottenberg und Rosen). Diese Befunde wurden auch von anderer Seite bestätigt. Gelegentlich treten aber nach den Injektionen des Farbstoffs Nebenerscheinungen, wie Venenthrombosen, und bei Leberkranken Schmerzen in der Lebergegend auf (Piersol und Bockus, Greenbaum und Brown u. a.).

Bei gleichzeitiger Verfolgung der Farbstoffausscheidung in der Galle und seiner Verweildauer im Blute zeigte sich gute Übereinstimmung (Hoxie). Statt des Phenoltetrachlorphthaleins benutzte Delprat das Bengalrot.

Anhangsweise sei hier erwähnt, daß auch die Ausscheidung injizierter Farbstoffe durch den Harn mehrfach zu Funktionsprüfungen der Leber zu verwerten gesucht wurde. Chauffard hat bereits vor 25 Jahren Methylenblau injiziert und seine Ausscheidung im Harne bei Gesunden und Leberkranken untersucht. Bei letzteren soll eine eigentümliche intermittierende Ausscheidung des Farbstoffes „Glaucurie intermittente" beobachtet werden, die dadurch zustande kommt, daß bestimmte regulierende Einflüsse der Leber auf die Nierentätigkeit bei hepatischen Funktionsstörungen wegfallen. Außer einigen Dissertationen in französischer Sprache liegen keine weiteren Mitteilungen zu dieser Frage vor.

Von anderen Gesichtspunkten ging später Roch aus. Er verfolgte ebenfalls die Methylenblau-Ausscheidung im Harn, aber nach oraler Verabfolgung von 2 mg des Farbstoffes. Von der gesunden Leber soll diese Farbstoffmenge vollständig zurückgehalten und verarbeitet werden, so daß es nicht zur Ausscheidung von Methylenblau im Harne kommt, während bei Menschen mit funktionsgestörter Leber infolge erhöhter Permeabilität ihrer Zellen Blaufärbung vorwiegend des 4 Stunden nach der Einnahme des Farbstoffes entleerten Harnportion beobachtet wird. Babaliantz, Syrtlanoff u. a. halten diese Probe für ein sehr scharfes Reagens auf Leberschädigung.

Neuere Untersucher (Kirch und Maslowski) erhielten auch bei Lebergesunden positive Resultate (Ausscheidung des Methylenblaus im Harne), andererseits bei manchen Leberkranken negative Ergebnisse. Bemerkenswert ist aber an ihren Befunden, daß in 50% der untersuchten Tuberkulosefälle schon nach Einnahme von 1 mg eine Ausscheidung des Farbstoffes im Harne auftrat, was möglicherweise auf Fettleber hinweist. Auch Cohn erhielt bei Gesunden in einem großen Prozentsatz der Fälle positive Ausschläge.

Abgesehen von der nichtbewiesenen theoretischen Voraussetzung Rochs, daß die gesunde Leber das ihr vom Darm zufließende Methylenblau abfange, die kranke es durchlasse, hält Cohn mit Recht die Probe für die Leberfunktionsprüfung auch außerhalb nicht geeignet, weil für die Ausscheidung des Farbstoffes neben der Funktion des Leberparenchyms und der Speicherungsfähigkeit der Sternzellen noch andere außerhalb der Leber gelegene Faktoren maßgebend sind; nämlich peristaltische Tätigkeit des Magens, die Funktion der

Darmepithelien, die je nach ihrem Funktionszustande den Farbstoff durchlassen oder speichern (Heidenhain) und schließlich die Permeabilität der Nierenepithelien.

D. Störungen des intermediären Stoffwechsels der Leber.

I. Eiweißstoffwechsel.

Die Leber ist ohne Zweifel ein Zentralorgan für den Umsatz des Eiweißes; hier findet sein Abbau zu den Aminosäuren statt, hier werden diese desamidiert und das dabei freiwerdende Ammoniak zur Harnstoffsynthese verwertet. Die schon lange aufgerollte und noch heute erörterte Frage ist, ob klinische Störungen der Leberfunktion sich in abnormem Verlauf dieser verschiedenen Phasen des Eiweißstoffwechsels manifestieren können.

1. Störungen der Harnstoffbildung.

Die am meisten anerkannten Schmiedeberg - Hofmeisterschen Theorien des Reaktionsverlaufes bei der vitalen Harnstoffbildung nehmen das Ammoniak als ausschließliche unmittelbare Vorstufe des Harnstoffs an. Störungen der harnstoffbildenden Funktion der Leber müßten sich daher am ehesten in veränderter Ausscheidung der N-haltigen Endprodukte des Eiweißstoffwechsels äußern. Bekanntlich entfallen von dem Stickstoff, den ein gesunder Mensch im Harne ausscheidet, 85—88% auf Harnstoff, 3—5% auf Ammoniak, etwa 3% auf Aminosäuren, der Rest auf die übrigen stickstoffhaltigen Stoffe, wie Harnsäure, Kreatinin u. a. Man hat oft versucht festzustellen, ob bei Erkrankungen der Leber diese Stickstoffverteilung im Harne verändert ist, ob insbesondere aus Verschiebungen des Verhältnisses Harnstoff-N zu Ammoniak-N eine Insuffizienz der Harnstoffsynthese sich erkennen lasse. Zahlreiche ältere Untersuchungen (zit. bei Weintraud), auf deren Wiedergabe wir verzichten müssen, in neuerer Zeit Arbeiten von Falk und Saxl, Frey u. a. haben ergeben, daß dieses Verhältnis bei lokalisierten Affektionen der Leber überhaupt nicht gestört ist, bei den diffusen Erkrankungen des Parenchyms (Cirrhosen, Leberatrophie, Intoxikationen) häufig eine, meist allerdings nur geringfügige Vermehrung des Ammoniak-N auf Kosten des Harnstoff-N vorhanden ist. Im allgemeinen werden jedoch tiefergreifende Störungen der Harnstoffsynthese aus Ammoniak nicht beobachtet. Nur in den Terminalstadien diffuser Parenchymerkrankungen kann sich gelegentlich schwere Leberinsuffizienz mit den Zeichen ausgesprochenen Versagens der Harnstoffsynthese entwickeln. So pflegt im Endstadium der akuten gelben Leberatrophie der Anteil des Harnstoff-N am Gesamt-N auf 45—60% herabzusinken, der des Ammoniak-N sich auf 9—17% zu erhöhen (Feigl - Luce, Stadie-v. Slyke).

Besonders seitens der französischen klinischen Schule wurde neuerdings viel Arbeit darauf verwendet, auch leichtere Störungen dieser Art zu erkennen. So wurden besondere „Koeffizienten“ der Unvollständigkeit der Harnstoffbildung aufgestellt, die sich z. B. aus der Formel von Maillard

$$\frac{\text{Ammoniak-N}}{\text{Harnstoff-N} + \text{Ammoniak-N}}$$

errechnen lassen sollen, ohne daß aber damit wesentlich andere Ergebnisse als früher erzielt wurden.

Man hat sich schon frühzeitig gefragt, ob die leichte Erhöhung der Ammoniakwerte des Harnes auf eine Schwäche der Leber in bezug auf die Harnstoffbildung bezogen werden darf. Der bereits von Weintraud, Rumpf und Kleine u. a. erhobene Befund, daß bei Leberkranken, selbst schwersten Cirrhosen, große Dosen von Ammoniumsalzen restlos in Harnstoff umgesetzt werden, sprach nicht zugunsten dieser Auffassung. Den neueren Versuch von Hetényi, der nach Belastung der Leber durch Zufuhr von Ammoniumcitrat bei manchen Leberkranken eine Verzögerung der Harnstoffbildung fand, kann daher auch keine größere Bedeutung beigemessen werden, um so mehr als kürzlich Fiske und Karsner durch Versuche an der isolierten Leber phosphorvergifteteter Katzen die ungestörte Umwandlung von Ammoniumcarbonat in Harnstoff trotz schwerster Schädigung der Leber feststellen konnten.

Daher liegt viel näher, vermehrte Ammoniakausscheidung bei Leberkranken im allgemeinen nicht auf primäre Störung der Harnstoffsynthese, sondern auf abnorme Säurebildung zu beziehen. Gelingt es doch, wie in neuerer Zeit Frey sowie Janney in Bestätigung älterer Versuche von Münzer zeigten, durch Alkalizufuhr das Harnammoniak der Leberkranken auf seinen Normalwert zurückzuführen. Bei akuter gelber Leberatrophie mit ihrer außerordentlichen Steigerung der Ammoniakwerte spielt neben der Acidosis sicher auch eine verminderte Synthese eine Rolle, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß infolge des reichlichen Auftretens von Aminosäuren auch das Angebot an Ammoniak erhöht sein kann.

Daß die harnstoffbildende Tätigkeit der Leber, auch bei schweren Erkrankungen ihres Parenchyms, kaum Störungen erfährt, ist im wesentlichen wohl auf die relative Unempfindlichkeit dieser Funktion gegenüber Schädigungen zurückzuführen; konnte doch Löffler in Versuchen an der überlebenden Leber zeigen, daß Harnstoffbildung aus Ammoniumsalzen anorganischer Säuren noch erfolgt, selbst wenn die Reaktion der Durchströmungsflüssigkeit stark sauer geworden ist. Die Leber sucht also in erster Linie die Ammoniakvergiftung zu bekämpfen, auch wenn dadurch eine Säureintoxikation entstehen kann. So muß man wohl annehmen, daß der wichtige Vorgang der Ammoniakentgiftung durch Kuppelung mit Kohlensäure trotz schwerer Schädigungen mit größter Zähigkeit aufrecht erhalten wird.

Man könnte aber auch an eine kompensatorische Harnstoffsynthese in anderen Organen denken: denn ebenso wie der Leber ihre zentrale Stellung hinsichtlich der Gallenfarbstoffbildung neuerdings bestritten wird, zieht man jetzt auch ihre Sonderstellung als harnstoffbildendes Organ immer mehr in Frage.

Auf Grund der bekannten Experimente Schröders wurde die Leber ursprünglich als das wesentliche, wenn nicht einzige harnstoffbildende Organ angesehen. Die späteren Versuche an Tieren mit Eckscher Fistel von Nencki, Pawlow und Zaleski einerseits, Biedl und Winterberg andererseits widersprachen ihren Ergebnissen; wenn insbesondere nach den Experimenten der letzteren Autoren auch andere Organe an der Beseitigung zugeführten Ammoniaks beteiligt zu sein schienen, so ist aber zu berücksichtigen, daß Versuche an Fisteltieren keine Schlüsse zulassen, da bei ihnen nach neueren Untersuchungen keine der Leber zugeschriebene Funktion eine Einbuße erleidet (Enderlen, Hotz und Magnus-Alsleben). Mehr Beweiskraft haben Befunde von Folin

und Denis und ihren Schülern sowie von Fiske und Summer, die aus Aminosäuren Harnstoffbildung auch dann noch feststellten, als die Leber völlig aus dem Kreislauf ausgeschaltet war. Kürzlich haben Gottschalk und Nónnenbruch über gleiche Ergebnisse an leberexstirpierten Kaltblütern berichtet. Andererseits haben Mann und Magath ein starkes Absinken der Harnstoffbildung beim Hunde nach Leberexstirpation beobachtet. Mag auch die Übertragung dieser Versuche auf den Menschen nicht ohne weiteres statthaft sein, so muß doch mit der Tatsache extrahepatischer Harnstoffbildung aus Ammoniak gerechnet werden, zumal auch bei so schweren Erkrankungen wie der akuten gelben Leberatrophie noch erhebliche Mengen von Harnstoff gebildet werden; ob die kompensatorische Harnstoffsynthese außerhalb der Leber ein etwaiges Versagen derselben in dieser Beziehung bei leichteren Krankheiten verdeckt, wird damit nicht entschieden.

2. Störungen im Abbau der Aminosäuren, Aminacidurie und Aminacidämie.

In enger Beziehung zur Harnstoffbildung steht der Abbau der Aminosäuren. Wohl alles im Körper gebildete Ammoniak entsteht durch Desamidierung der Aminosäuren; sie sind daher ebenso wie die meisten Amine (Löffler) Vorstufen des Harnstoffs. Die Desamidierung in der Leber stellt einen oxydativen Vorgang dar. Sie erfolgt auf dem Wege über die Oxyaminosäuren, welche an dem die Aminogruppe tragenden C-Atom eine Hydroxylgruppe enthalten. Bei der Ammoniakabspaltung entsteht die zugehörige Ketosäure (Neubauer). Vielleicht kommt auch eine hydrolytische Desamidierung vor, die zur entsprechenden Oxysäure führt (Kotake).

Man ist der Frage nachgegangen, ob Störungen der Leberfunktion auch in einer Schwäche des Desamidierungsvermögens hervortreten können, d. h. in einer vermehrten Ausscheidung von Aminosäuren. Diese kommen schon im normalen Harne in allerdings sehr geringer Menge vor (Embden u. a.). Mittels der von Henriques und Sörensen angegebenen Methode der Formoltitration wurde gefunden, daß beim nichtleberkranken Menschen der in 24 Stunden ausgeschiedene Aminosäuren-Stickstoff im Harn 1—3% des gesamten eliminierten N trägt. Die absolute Menge des Aminostickstoffs schwankt zwischen 0,05 bis 0,35 g pro die (Henriques, Yoshida, Falk und Hesky, Falk und Saxl, Landsberg, Masuda, Frey, Labbé und Bith, Zandrén). Höhere Werte einzelner Autoren erklären sich vielleicht durch die Art der Ernährung (Masuda), wenn auch Gläßner, Frey u. a. insbesondere dem N-Gehalt der Nahrung keine größere Wirkung auf die relativen Aminosäurewerte im Harne zuschreiben konnten. Die Aminosäurenausscheidung ist nun bei gewissen Leberkrankheiten erhöht; sie kann bis 1 g Aminostickstoff pro Tag betragen. Falk und Saxl fanden bei Tumoren der Leber 3,7% des Gesamt-N als Aminostickstoff, bei Ikterus bis zu 4,6%, sehr hohe Zahlen (6,6%) bei Lebercirrhose. Diese Autoren stellten auch fest, daß der von ihnen sog. Peptid-Stickstoff, d. h. der erst nach Spaltung mit Salzsäure formoltitrierbare Aminosäuren-N, der bei Gesunden durchschnittlich 1% des Gesamt-N beträgt, bei einzelnen Leberkrankheiten (besonders bei Cirrhose) bis auf 6% vermehrt sein kann. Bier sah die größte Aminosäureausscheidung bei Cirrhose; Frey fand ebenfalls bei Cirrhose Stauungsleber und Amyloidosis hepatis eine Erhöhung der Aminosäuren-Fraktion, nicht aber bei Stauungsikterus, Tumoren und

Lues hepatis. Nach den Untersuchungen Masudas soll besonders beim Tumoren der Leber die Ausscheidung des Aminosäuren-N vermehrt sein. Gläßner fand die Steigerung der Aminosäurenwerte am beträchtlichsten bei Carcinom und Cirrhose, sehr stark auch bei alkoholischer Fettleber und sehr deutlich bei katarrhalischem Ikterus und Leberlues. Labbé und Bith sahen in den späteren Stadien der Cirrhose, bei primären Lebertumoren sowie leichter Cholangitis stets erhöhte Ausscheidung im Harn, bei leichtem Icterus catarrhalis und unkomplizierter Cholelithiasis dagegen normale Werte. Nach Zandrén fallen bei Tuberkulösen mit Fettleber durchschnittlich 4,2%, mit Amyloidleber 5% des Gesamtstickstoffs auf Aminosäurenstickstoff. Bei akuter Leberatrophie werden, wie schon lange bekannt, die höchsten Werte gefunden, bis 12% und mehr, das sind mindestens 5 g Säure pro Tag. In günstig ausgehenden Fällen mit kräftigen Regenerationserscheinungen können die Werte auch normal bleiben (Zandrén).

Der Befund größerer Mengen von Aminosäuren im Harn ist besonders für die Diagnose der akuten gelben Leberatrophie von großer Bedeutung. Seit Frerichs im Harne dieser Kranken Leucin und Tyrosin gefunden, wird der Nachweis dieser beiden infolge ihrer charakteristischen Krystallform besonders leicht kenntlichen Aminosäuren im klinischen Laboratorium meist durch mikroskopische Untersuchung geführt. Wenn diese Säuren in großer Menge erscheinen, mag der krystallographische Nachweis genügen, wo es sich aber um kleine Mengen handelt, ist die mikroskopische Identifizierung mit Fehlerquellen behaftet; insbesondere werden Tyrosinnadeln leicht mit Hämatoidinnadeln verwechselt, die sich im Urinsediment von Ikterischen nahezu konstant finden sollen (Dorner); Leucinkugeln aber ähneln sehr den Krystallen von harnsaurem Ammonium. Auch Vorbehandlung des Harnes nach Huppert genügt dann nicht (Göbel), sondern es muß gleichzeitig mit der Formolmethode oder nach van Slyke der Nachweis einer Erhöhung der Aminosäurenfraktion im Harne geführt werden bzw. durch Schmelzpunkt oder Elementaranalyse ihre Identität festgestellt werden. Man muß daher z. B. den Befunden von Géronne, der auch in größerer Zahl von Fällen mit Icterus catarrhalis und Choledochusverschluß Leucin und Tyrosin im Harn mikroskopisch nachgewiesen zu haben glaubt, zweifelnd gegenüberstehen, denn, wie schon erwähnt, nicht einmal in allen Fällen von Leberatrophie kann mit einwandfreien Methoden Leucin und Tyrosin nachgewiesen werden. Die positive Millonsche Tyrosinreaktion im eiweißfreien Harn soll nach Eppinger einen gewissen Anhalt für reichliche Anwesenheit von Aminosäuren geben.

Aus dem Vorstehenden geht jedenfalls hervor, daß Hyperaminacidurie bei einer großen Zahl von Leberkrankheiten vorkommt; aber die Ausschläge weichen bei den verschiedenen Erkrankungen nicht so voneinander ab, daß differentialdiagnostische Schlüsse sich daraus ableiten lassen. Stärkere Unterschiede hoffte man durch orale Verabreichung reiner Aminosäuren bzw. Gemischen solcher (z. B. Erepton oder Rectamin) oder auch von Pepton (Labbé-Bith) zu erzielen. Nachdem Landau schon früher derartige Untersuchungen angestellt, hat wohl Gläßner als erster solche Versuche systematisch zum Zwecke der Leberfunktionsprüfung ausgeführt. Er fand, daß normale Menschen selbst größere Mengen (bis zu 25 g) verschiedener Aminosäuren (Alanin, Glykokoll, Leucin, Asparaginsäure) verarbeiteten, während im Gegensatz hierzu Leberkranke die zugeführten Säuren nicht vollständig abbauten, sondern zum großen Teil (20—90%) wieder ausschieden. Indessen verhielten sich die verschiedenen Kranken nicht gleichartig: Patienten mit Stauungsleber, Lebercarcinom und Icterus catarrhalis reagierten nicht anders wie Gesunde, während Fälle von Fettleber, Leberlues und Cirrhose eine beträchtliche Vermehrung der Aminosäurenfraktion im Harne hatten. Zu ähnlichen Resultaten bezüglich

der alimentären Hyperaminacidurie kamen auch Jastrowitz und später Falk und Saxl, die bei einigen Fällen von Cirrhose auch ein Ansteigen der Peptidfraktion nach Glykokollverfütterung sahen. Gegen die Resultate der genannten Autoren wurde aber der Einwand erhoben, daß zu große Mengen von Aminosäuren verabfolgt worden seien und eine erhöhte Ausscheidung derselben sich nicht ohne weiteres im Sinne des Vorhandenseins einer Leberinsuffizienz verwerten ließe, da bei Zufuhr großer Mengen auch Gesunde einen Teil derselben unverwertet eliminierten. So fand Frey, der die Formolmethode benutzte, bei Gesunden und Leberkranken nach Verfütterung größerer Quantitäten in der absoluten Ausscheidung keine wesentlichen Unterschiede, ebenso wie Tachau und Ishihara. Masuda hat von diesem Gesichtspunkte aus nur kleine Mengen verabreicht und festgestellt, daß nach Verfütterung von 5 g Alanin oder Glykokoll Lebergesunde 20—30% der eingeführten Säuren unverändert ausschieden, während an Cirrhose, Icterus catarrhalis und Carcinoma hepatis leidende Kranke 40—50% im Harne wieder eliminierten. Eppinger wies darauf hin, daß die schwereren Fälle von sog. Icterus catarrhalis, die auf dem Boden einer Parenchymerkrankung entstanden seien, sich durch ausgesprochene alimentäre Aminacidurie von den harmloseren Fällen des Duodenalikterus differentialdiagnostisch abgrenzen ließen.

Im einzelnen sind die Ergebnisse des Studiums der alimentären Aminacidurie zwar nicht ganz übereinstimmend, diese scheint aber bei gewissen diffusen Parenchymerkrankungen wie Lebercirrhose, Stauungsleber, schwerem Ikterus und Fettleber doch ein ziemlich konstantes Symptom zu sein.

Wenn vermehrte Ausscheidung von Aminosäuren im Harn vorhanden, findet sich auch eine Erhöhung des Aminosäurenspiegels im Blute, dessen genaue Ermittelung seit der Einführung der Formoltitrationsmethode, der Bangschen Mikromethode, der Folinschen colorimetrischen Methode und besonders des von van Slyke angegebenen gasometrischen Verfahrens sowie einer auf diesem Prinzip beruhenden Halbmikromethode große Fortschritte gemacht hat.

Übereinstimmend haben alle Untersucher gefunden, daß das Blut gesunder Menschen und Tiere im nüchternen Zustande einen ziemlich konstanten Gehalt an Aminostickstoff, beim Menschen zwischen 3 und 10 mg% schwankend, enthält (v. Slyke und Meyer, Slosse, de Snoo, György und Zunz, Bock, Okada und Hayashi, Göbel, Rosenbaum u. a.). Bei Leberkranken ist dieser Wert häufig erhöht; mittels einer indirekten Methode, durch Bestimmung des sog. Residual-N, d. i. die Differenz zwischen Gesamtrest-N und Harnstoff-N, hatten dies schon Chauffard, Brodin, Oddo gefunden. Bei Lebercirrhose, Carcinom der Leber, schwerem Ikterus kann der Aminostickstoff des Blutes das 3- bis 4fache der Norm betragen (Rosenbaum). Entsprechend den älteren Befunden von Neuberg und Richter, die in Fällen von akuter gelber Leberatrophie einzelne Aminosäuren auf dem Blute isolieren konnten, finden sich die höchsten Werte bei dieser Erkrankung (Stadie und van Slyke, Luce und Feigl, letztere in einem Falle am Tage vor dem Tode sogar 115 mg% = 65 des Gesamtrest-N). Bei phosphorvergifteten Kaninchen beobachtete Bang ebenfalls sehr hohe Zahlen für die Aminosäurenfraktion des Blutes. Schweriner findet im Gegensatz zu diesen Befunden bei schweren Leberkrankheiten weniger eine Erhöhung des Aminosäurenstickstoffs als des Peptidstickstoffs im Blute.

Intravenös eingeführte Aminosäuren verschwinden sehr schnell aus dem Blute, weil die Organe, in erster Linie Leber und Muskeln, große Mengen von Aminosäuren speichern und verarbeiten können (van Slyke und Meyer, Folin und Denis). Gottschalk und Nonnenbruch betonen auf Grund eigener Versuche, daß die Leber keineswegs der alleinige Ort für Aufstapelung und Abbau der Aminosäuren sei. Die Aussicht, auf diesem Wege Einblick in Störungen der Leberfunktion zu erhalten, ist daher gering; immerhin konnte Rosenbaum bei leberkranken Kindern und Erwachsenen nach Einführung von Aminosäuren in die Blutbahn einen Unterschied gegenüber normalen Individuen insofern feststellen, als die Erhöhung der Aminosäurenfraktion im Blute ausgesprochener war und längere Zeit andauerte; die Ausschläge waren aber nicht besonders groß.

Durch orale Zufuhr weniger von Eiweiß als von reinen Aminosäuren bzw. Aminosäurengemischen wird der Spiegel des Aminostickstoffs bei gesunden Menschen und Tieren deutlich erhöht (v. Slyke und Meyer, Folin und Denis, Bang, György und Zunz u. a.). Nach Verabfolgung von 20 g des Aminosäurengemisches „Rektamin“ fand neuerdings v. Falkenhausen bei Lebergesunden nach 30 Minuten einen Anstieg des Aminosäurenspiegels um 50% des Ausgangswertes, nach 60 Minuten bereits wieder einen Abfall der Werte. Bei Leberkranken ohne Ikterus überschritten die nach einer halben Stunde gefundenen Werte die Normalwerte manchmal erheblich; bei Ikterischen erfolgte überhaupt keine Steigerung der Aminosäurenfraktion des Blutes offenbar wegen unvollkommener bzw. verlangsamter Resorption der Aminosäuren im Darm.

Wenn die alimentäre Hyperaminacidämie auch bei Leberkrankheiten relativ gering ist, so kommt dies wohl daher, daß die verschiedensten Organe zufolge ihres Speicherungsvermögens für Aminosäuren den Überschuß dem Blute sehr schnell entziehen. Außerdem scheint die Nierenschwelle für die Elimination der Aminosäuren sehr niedrig zu liegen, so daß sehr schnell Ausscheidung mit dem Harne eintritt, wie die alimentäre Aminacidurie lehrt; es liegt hier etwas Ähnliches vor wie bei der alimentären Lävulosurie der Leberkranken, die schon bei sehr geringer Steigerung des Lävulosespiegels im Blute Lävulose ausscheiden (Isaac). In noch höherem Maße führt intravenöse bzw. rectale Zufuhr von Aminosäuren zu Aminacidurie, vielleicht weil infolge teilweiser Umgehung der Leber eine hier stattfindende Umprägung oder besondere Bindung der zirkulierenden Aminosäuren, die sie für die Gewebszellen leichter angreifbar macht und vor Ausscheidung durch die Nieren schützt, ausbleibt (Gottschalk und Nonnenbruch). Diese Verhältnisse erschweren es daher sehr, auf Grundlage der alimentären Hyperaminacidämie eine Funktionsprüfung der Leber aufzubauen.

Fragen wir zum Schlusse, warum bei Leberkrankheiten der Aminosäurenstoffwechsel gestört ist, so liegt am nächsten, an eine Schwäche des Desaminierungsvermögens zu denken, die im Gefolge von Leberschädigungen nicht nur bei Belastung mit der Leber mit großen Dosen von Aminosäuren (relative Insuffizienz mit alimentärer Aminacidurie), sondern auch bereits bei gewöhnlicher Ernährung hervortritt (spontane Aminacidurie). Bisher liegen direkte experimentelle Hinweise für eine solche Störung kaum vor. Nur Isaac zeigte, daß im Gegensatz zur normalen Leber in der überlebenden Leber

phosphorvergifteter Hunde aus, dem Durchströmungsblute zugesetztem Leucin und Tyrosin durchweg weniger Aceton entsteht als aus anderen nicht N-haltigen acetonbildenden Substanzen, und hat dies auf verminderte Desamidierung zurückgeführt. Isaac hat aber schon in einem im Jahre 1913 erstatteten Referate über die Funktionsprüfung der Leber darauf hingewiesen, daß erhöhte Aminosäurenausscheidung neben einer funktionellen Schwäche der Leber auch erhöhten Zellzerfall bedeuten könne, und damals gesagt: „Es würde diese nur mit feineren Methoden feststellbare mäßige Vermehrung der Aminosäuren im Harne der Leberkranken den geringsten Grad des Prozesses darstellen, den Frerichs vor 70 Jahren bei der akuten gelben Leberatrophie beschrieben hat, wo infolge der enormen Destruktion der Leberzellen eine ganz beträchtliche Ausschwemmung der Aminosäuren, sogar der höheren, wie des Leucins und Tyrosins stattfindet." Herabsetzung der Desamidierungsfähigkeit und vermehrtes Auftreten von Aminosäuren können also miteinander konkurrieren. Dem letzten Jahrzehnt entstammende Untersuchungen haben nun tatsächlich ergeben, daß die Leber auf selbst ringgradige Eingriffe in ihren Chemismus mit erhöhtem Zellzerfall reagiert. Allgemein bekannt sind die Versuche von Hashimoto und Pick geworden, welche in der Meerschweinchenleber nach Injektion kleinster Serummengen eine erhebliche Vermehrung des Reststickstoffs (erhöhte intravitale Autolyse) feststellten, ein Befund, der durch Experimente von Bieling, Gottschalk und Isaac u. a. bestätigt und in verschiedener Richtung erweitert wurde. Sehr wahrscheinlich üben aber auch schon die unter physiologischen Verhältnissen vom Darm aus in die Leber gelangenden Abbauprodukte des Eiweißes solche Reizwirkungen im Sinne einer intravitalen Autolyse aus. Besonders bei einseitiger überreicher Eiweißzufuhr und Resorption höher molekularer Eiweißabbauprodukte kann dies der Fall sein (Junkersdorf). Was die Aminosäuren selbst betrifft, so fanden Nonnenbruch und Gottschalk nach intraduodenaler Einführung derselben im Lebervenen- und Pfortaderblut einen gleich hohen Gehalt an Aminostickstoff, was von den Autoren ebenfalls durch vermehrten Zelleiweißuntergang unter Einwirkung der die physiologischen Reize übersteigenden Aminoacidämie erklärt wird. Für solche Reizwirkungen ist, wie Junkersdorf gezeigt hat, die Leber unter bestimmten Funktionszuständen besonders empfänglich. Es ist daher verständlich, wenn dies bei funktionsgeschädigtem Organe noch stärker hervortritt. So ist letzten Endes der komplexe Vorgang der Störung des Aminosäurenstoffwechsels sowohl auf verminderten Abbau der Aminosäuren wie auf vermehrte Bildung derselben durch erhöhten Eiweißzerfall in der Leber zurückzuführen.

3. Das Verhalten der anderen Stoffwechselendprodukte.

Kreatin und Kreatinin.

Die Frage, ob die Leber auch für die Bildung des Kreatinins von Bedeutung ist, wurde verschiedentlich studiert; ein Beweis dafür wurde von einzelnen Autoren in der Verminderung der Kreatininausscheidung bei Leberkrankheiten und bei Phosphorvergiftung gesehen (Mellanby, Rubinato, Lefman, Orioli). Andere sahen keine Unterschiede zwischen Lebergesunden und Leberkranken (Posselt, Scaffidi, Ishihara). Neuerdings sprechen sich Mann und Magath auf Grund ihrer Versuche am leberexstirpierten Hunde dafür aus, daß die Leber keine spezifische Rolle im Kreatinstoffwechsel spielt.

Harnsäure.

Dem Verhalten der Harnsäureausscheidung bei Leberkrankheiten wurde schon von den älteren Autoren Aufmerksamkeit geschenkt (Literatur bei Ullmann). Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen lassen aber keine eindeutigen Schlüsse zu. Aus der neuen Arbeit von Ullmann geht hervor, daß klare Beziehungen zwischen Größe der endogenen Harnsäurewerte im Harn und den verschiedenen Leberaffektionen nicht bestehen; die hohen Werte bei Leberatrophie und einzelnen Fällen von Icterus catarrhalis erklären sich durch den starken Kernzerfall. Bezüglich der Harnsäureausscheidung in der Galle vgl. S. 475.

4. Änderungen in der Zusammensetzung des Bluteiweißkörpers.

Während in einer schon hinter uns liegenden Ära klinischer und experimenteller Erforschung der Leberfunktion die Diskussion — soweit der Eiweißstoffwechsel in Betracht kam — sich im wesentlichen um Harnstoffbildung und Aminosäurenstoffwechsel bewegte, haben aus neuerer Zeit stammende Untersuchungen gelehrt, daß der Leber eine wesentliche, wenn vielleicht auch nicht ausschließliche Bedeutung nicht nur für den Abbau des Eiweißes, sondern auch für seinen Aufbau und seine Speicherung zukommt. Die Leber vollzieht aus den ihr vom Darme zufließenden Aminosäuren die Synthese zu arteigenem Eiweiß und sie hat entsprechend der Glykogen- und Fettspeicherung auch die Fähigkeit, Eiweiß in ihren Zellen zu stapeln (Zelleinschlußeiweiß, Reserveeiweiß), um es bei Bedarf dem Organismus wieder zuzuführen (Seitz, Grund, Berg, Cahn - Bronner, Junkersdorf). Die Eiweißspeicherung in der Leber scheint zwar quantitativ nicht sehr beträchtlich zu sein und in ihrer Bedeutung hinter den Glykogen- und Fettdepots stark zurückzutreten, aber aus der Funktion der Leber als Eiweißreservoir kann man doch folgern, daß von hier aus (vielleicht unter Mitwirkung des vegetativen Nervensystems) die Verteilung der Eiweißkörper des Blutplasmas reguliert wird. Aus Untersuchungen am leberexstirpierten Kaltblüter schließen allerdings Nonnenbruch und Gottschalk, daß Bildung und Wiederersatz der Serumproteine nicht an die Leber allein gebunden, sondern eine ubiquitäre Zellfunktion sei.

Experimentelle und klinische Erfahrungen scheinen aber doch zugunsten eines besonderen Einflusses der Leber auf die Zusammensetzung der Bluteiweißkörper zu sprechen. Schon seit längerer Zeit ist das Schwinden bzw. die Verminderung des Blutfibrinogens bei Phosphorvergiftung und nach Exstirpation der Leber bekannt (Jakoby, Doyen, Whipple). Nolf fand, daß beim entbluteten Frosch nach Injektion von defibriniertem Blut sich schnell wieder Fibrinogen bildet, während nach Leberexstirpation die Fibrinogenbildung ausbleibt; diesem Befunde stehen jedoch neue Versuche von Williamsen, Heck und Mann entgegen, die bei leberexstirpierten Tieren eine Unentbehrlichkeit der Leber für die Regeneration des Fibrins nicht feststellen konnten. Aber bei akuten und chronischen Erkrankungen der Leber ist der Fibrinogengehalt des Blutes herabgesetzt (Whipple, Steiger). In seiner Verminderung erblicken Morawitz und Bierich die Ursache der cholämischen Blutungen.

Full hat mittels der Wohlgemuthschen Methode und teils auch durch refraktometrische Bestimmung ebenfalls eine Verminderung des Blutfibrinogens bei Leberkranken festgestellt und auf Grund seiner Beobachtungen beim Menschen eine Funktionsprüfung der Leber durch Bestimmung des Fibrinogengehaltes

des Blutes aufzubauen und daraus diagnostische und prognostische Folgerungen bei Erkrankungen der Leber zu ziehen versucht. Wenn nun auch tatsächlich in vielen Fällen das Fibrinogen vermindert ist, so lassen sich aber wegen der Unregelmäßigkeit der Befunde im einzelnen Falle keine bestimmten Schlüsse ableiten (Isaac - Krieger und Hiege, Mac Lester, Kisch); diagnostisch bedeutungsvoll ist aber die Beobachtung von Isaac - Krieger und Hiege, daß bei ganz schweren Parenchymerkrankungen wie der akuten gelben Leberatrophie sich eine besonders starke Fibrinogenverminderung im Blute findet. Die schwankenden Ergebnisse im einzelnen rühren wohl daher, daß auch noch an anderen Stellen als der Leber, vielleicht im Knochenmark (P. Th. Müller, Morawitz und Rehn) Fibrinogen gebildet wird.

Man hat nun auch der Zusammensetzung der übrigen Eiweißkörper des Blutes bei Leberkrankheiten Aufmerksamkeit geschenkt. Ruszyak, Barat und Kürthy kamen bei ihren Untersuchungen zu keinen einheitlichen Ergebnissen. Adler und Strauß fanden jedoch bei Icterus catarrhalis und destruierenden Leberkrankheiten eine Herabsetzung der Globulinfraktion des Serums, und zwar um so stärker, je schwerer die Erkrankung war; im Coma hepaticum nud bei akuter gelber Leberatrophie waren die Zahlen am niedrigsten.

A. Adler hat bei den einzelnen Leberkrankheiten Veränderungen im Fibrinogengehalt nach Verabfolgung von Milch gesehen, und zwar bei degenerativen Erkrankungen Vermehrung des ursprünglich verminderten Fibrinogens, bei Cirrhosen und Icterus lueticus Verminderung des ursprünglich erhöhten Fibrinogengehaltes und schließlich bei mechanischem Ikterus keine Veränderungen nach Milchnahrung.

Diese Untersuchungen stehen noch im Beginne; sie werden erschwert durch die methodischen Schwierigkeiten bei der Bestimmung der einzelnen Bluteiweißkörper (vgl. besonders Starlinger). So viel scheint aber bereits sicher, daß Verschiebungen im Bluteiweißbilde und damit in Zusammenhang stehende Änderungen der sog. Labilitätsreaktionen des Serums (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit u. ä.) Ausdruck von Funktionsstörungen der Leber sein können. An den entsprechenden Stellen wurde bereits hervorgehoben, daß Veränderungen der Kolloidstabilität des Serums auch die Reaktionsweise des Bilirubins beeinflussen und auch für die Manifestation des Urobilins im Serum von Bedeutung sind.

5. Die hämoklastische Krise.

Auf Störungen im Eiweißstoffwechsel der Leber wurde auch die sog. hämoklastische Krise zurückgeführt, weshalb sie an dieser Stelle besprochen werden soll.

Widal und seine Mitarbeiter hatten im Jahre 1920 berichtet, daß beim nüchternen gesunden Menschen nach Einnahme von 200 ccm Milch oder einer entsprechenden Menge Fleisch eine Leukocytose mit Blutdrucksteigerung auftritt, während Leberkranke mit einer Leukocytensenkung [Abnahme der Leukocytenzahl um $^1/_4$ bis $^3/_4$ des Ausgangswertes mit Umkehrung der Formel (Lymphocytose)] sowie einer Erniedrigung des Blutdruckes um 20—30 mm Hg reagieren. Außerdem wurde bei den Leberkranken eine Abnahme des Refraktionswertes des Blutes sowie eine Zunahme seiner Gerinnungsfähigkeit festgestellt. Diese Erscheinungen stellen sich nach 20 bis 60 Minuten ein und sind am ausgesprochensten nach etwa 1 bis $1^1/_2$ Stunden; später folgt eine leichte reaktive Leukocytose

mit Blutdrucksteigerung. Wegen der geringen Menge des die Leber verlassenden Peptons kommt es nicht zu schwereren Störungen, nur gelegentlich werden Schläfrigkeit, Temperaturanstieg sowie vasomotorische Störungen beobachtet. Spätere Untersucher haben noch andere Erscheinungen beschrieben, so eine Verminderung der Oberflächenspannung und eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten (Adelsberger und Rosenberg, Wiechmann und Schröder, Landsberg, Engelmann). J. Bauer beobachtete eine Veränderung der Goldsolkurve des Blutes während der Krise, indem, wahrscheinlich infolge Abnahme der Dispersität der Serumkolloide, die Breite der Kurve geringer wurde. Wie schon Widal feststellte, gehen Leukopenie und Blutdrucksteigerung nicht immer zusammen, manchmal bleibt das eine oder das andere aus (dissoziierte hämoklastische Krise).

Den ganzen Symptomenkomplex bezeichnete Widal als Crise hémoclasique, und er erklärte ihr Zustandekommen in folgender Weise: Die erkrankte und in ihrer Funktion gestörte Leber kann die aus dem Milcheiweiß stammenden und zu ihr gelangenden Albumosen und Peptone nicht zurückhalten und abbauen, sondern läßt sie ins Blut übertreten (Störung der „proteopektischen Funktion" der Leber). Durch das ins Blut gelangte Pepton wird die gleiche Blutkrise wie bei der Anaphylaxie hervorgerufen. Bei beiden handelt es sich um eine Störung der Stabilität der Blutkolloide, die weiterhin auf die Kolloide des Zellplasmas einwirkt, so daß man von einer allgemeinen Kolloiderschütterung (Kolloidoklasie), welche die Ursache aller Erscheinungen ist, sprechen kann. Um den experimentellen Beweis zu liefern, daß tatsächlich die Peptone bzw. die Albumosen den beschriebenen Symptomenkomplex auslösen, wurde von Widal Hunden Portalblut, das anderen auf der Höhe der Fleischverdauung befindlichen Tieren entnommen war, injiziert, und es gelang, nach Injektion von 30 bis 40 ccm Blut einen deutlichen Leukocytensturz hervorzurufen.

Die hämoklastische Reaktion fand Widal bei ausgesprochenen Leberkrankheiten immer positiv; er glaubte aber auch, mit seiner Probe Leberfunktionsstörungen erkennen zu können, die sonst auf keine andere Weise manifest werden, den latenten Hepatismus, wie er es nannte, nach Narkosen, im Verlaufe der Gravidität, bei Diabetes, bei hämorrhagischen Diathesen und anderen Zuständen.

Die Widalschen Arbeiten haben besonders in Deutschland, aber auch in anderen Ländern, eine außerordentliche Beachtung gefunden, nicht zum wenigsten wegen der interessanten theoretischen Fragestellungen, die sich ergaben. Es war zwar von vornherein fraglich, ob die Deutung, die Widal der hämoklastischen Krise gab, zutreffend sei. Um zwei Punkte drehte sich hauptsächlich die Diskussion, erstens ob überhaupt das ganze Phänomen als Reaktion auf in die Blutbahn gelangte Eiweißspaltungsprodukte aufzufassen sei, und zweitens wie die Verminderung der Leukocyten zu erklären sei. Einzelne Beobachtungen, z. B. von Umber und Meyer-Estorf, schienen zunächst die Widalsche Theorie zu stützen; bei Lebergesunden trat nach rectaler Milchzufuhr, wobei Eiweißspaltungsprodukte unter Umgehung der Leber in den großen Kreislauf gelangen sollen, Leukocytenstürze ein, die durchschnittlich 50% des Ausgangswertes betrugen [1]). Auch die bereits von Widal

[1]) Allerdings hatten andere Autoren (z. B. Glaser und Buschmann, Lauda und Schmidt) nach rectaler Milchzufuhr sehr inkonstante Resultate. Es wurden auch Fälle

gemachte und von U. Friedemann erweiterte Beobachtung, daß bei Infektionskrankheiten, vorwiegend bei den mit Leukopenie einhergehenden, eine Immunität gegenüber der hämoklastischen Krise besteht, analog der von Schmidt-Mülheim, Arthus, Delezenne u. a. beschriebenen „Peptonimmunität" nach überstandener Peptonvergiftung, ebenso der Befund, daß Diphtheriekranke, die Serum erhalten hatten, keine Leukocytenverminderung nach Milchzufuhr zeigten, schienen im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion zu sprechen.

Abgesehen davon, daß diese Beobachtungen nicht ohne weiteres beweiskräftig sind, ließ sich gegen Widals Deutung der schwerwiegende Einwand erheben, daß im allgemeinen vom Darme aus Eiweiß nur in Form von Aminosäuren zur Resorption gelangt und höher molekulare Stoffe, Peptide und Peptone höchstens nur in Spuren in die Leber kommen. Nur bei übermäßiger, einseitiger Eiweißzufuhr könnte dies in größerem Maße der Fall sein und damit Eiweißspaltprodukte in den allgemeinen Kreislauf übertreten. Das Ausbleiben der Krise kann daher auch nicht durch Retention solcher Stoffe erklärt werden.

Die Widalsche Annahme mußte aber weiter zweifelhaft werden, als sich zeigte, daß die hämoklastische Krise keineswegs „eiweißspezifisch" ist. Widal selbst schrieb schon das Auftreten der Krise nach Zuckerzufuhr in manchen Fällen von Diabetes, und es mehrten sich in der Folge die Beobachtungen, daß bei Leberkranken auch nach Einnahme von Fett oder Kohlenhydraten ebenfalls Leukopenie auftrat (Sömjen, Retzlaff, Jungmann, Kisch u. a.), ebenso bei Asthmatikern (Storm van Leeuwen) und bei Schwangeren [hier besonders nach Glucosezufuhr (Didier und Philippe, Marabotto, Heyn und Mestorf)]; auch bei Säuglingen vermochten außer Eiweiß zahlreiche andere Stoffe Leukocytensturz hervorzurufen (Schiff und Stransky, Adelsberger). Selbst nach Trinkenlassen eines halben Liters Wasser und auch nach intravenöser Wasserzufuhr wurde hämoklastische Krise beobachtet (Kisch, Cori und Mautner). Desgleichen nach Injektion verschiedener Substanzen wie Chinin, Harnstoffderivaten, Aminsäuren usw. (Leites, Großmann), was allerdings nicht ohne weiteres mit der Widalschen Versuchsanordnung vergleichbar ist. Den positiven Ausfall der Hämoklasieprobe bei Anstellung derselben mit eiweißfreien Stoffen will Junkersdorf durch Ausschwemmung von in den Leberzellen aufgespeichertem Eiweiß oder abgebautem Leberzellprotoplasma erklären.

Aber auch ohne jede Zufuhr von Nahrung gelingt es, die Krise auszulösen, z. B. durch leichte Lebermassage (Sömjen), wobei zum Teil sehr starke Krisen auftreten oder durch Diathermie der Leber, besonders wenn Leberschädigung bereits vorhanden (Berliner), oder auch durch Hautreize (Worms) und unspezifische Intracutaninjektionen (E. F. Müller, Arnoldi und Ettinger, Hoff und Waller). Sogar der sensorische Reiz des Anblicks der Mahlzeit allein verursachte bei Gesunden und Leberkranken Leukocytensturz mit anschließender Leukocytose, und zwar noch stärker als nach Genuß der Nahrung selbst (Rath, Glaser).

Es ist daher sehr unwahrscheinlich, daß ein durch Störung der „Pouvoir protéeopexique" der Leber bedingter Eiweißchok die hämoklastische Krise hervorruft, um so mehr, als sie nach Eiweißnahrung nicht später auftritt als nach direkter Injektion von Pepton ins Blut, was bei der im Vergleich zu letzterer außerordentlich verlängerten Zeit des Eintritts von Eiweißspaltungsprodukten ins Blut doch der Fall sein müßte. Auch besteht ein erheblicher Widerspruch zwischen der hämoklastischen Krise Widals und dem experimentellen

---

von sicherer Leberschädigung mit negativem Widal und positivem „Umber" mitgeteilt, so daß die Umbersche Probe kein sicherer Beweis für intakte Leberfunktion ist. Außerdem ist es fraglich, ob überhaupt vom Rectum aus Milcheiweiß resorbiert wird.

Peptonchok, indem in ersterem Falle eine Beschleunigung, im letzteren eine Verzögerung der Blutgerinnung vorhanden[1]).

So kam man denn dazu, den Leukocytensturz, das Teilsymptom der hämoklastischen Krise, mit dem man sich vorwiegend beschäftigte, unabhängig von der Leberpathologie zu betrachten. Man hat im Hinblick auf Widals Arbeiten die sog. Verdauungsleukocytose wieder eingehender studiert, wobei sich zeigte, daß, wenn auch bei Gesunden nach Milchnahrung meist ein Leukocytenanstieg um 2—2 $^1/_2$ Tausend zu konstatieren ist (Feinblatt), dies bei vielen Menschen doch sehr inkonstant ist und sehr häufig ein Wechsel von Leukocytose und Leukopenie auftritt (Glaser, Storm van Leeuwen u. a.). Die erwähnte Tatsache, daß die verschiedenartigsten Reize ebenso wie Nahrungsaufnahme reflexartige Verschiebungen der Leukocytenzahl hervorrufen, ließ an das Nervensystem als ihren gemeinsamen Vermittler denken (Glaser, E. F. Müller). Besonders Glaser will die Leukopenie nach Nahrungsaufnahme auf einen Vagusreiz zurückführen (abdominaler Vagusreflex). Die Erregung des parasympathischen Nervensystems ruft durch Änderungen der Blutverteilung zugleich eine geänderte Verteilung der Leukocyten hervor. Tatsächlich scheint manches dafür zu sprechen, daß die alimentären Leukocytenschwankungen vom Erregungszustande des vegetativen Nervensystems abhängen. Bei Kindern findet sich statt der alimentären Leukocytose der Erwachsenen alimentäre Leukopenie, was mit der größeren Erregbarkeit des autonomen Systems im Kindesalter zusammenhängt (Glaser). Ferner wird bei vagotonischen Erwachsenen auch ohne Leberschädigung alimentäre Leukopenie gesehen (Glaser, Holzer und Schilling, Heteniy), ebenso bei Asthmatikern (Storm van Leeuwen) und bei vegetativen Neurosen (Matzdorf). Nach vorheriger Injektion von Pilocarpin tritt alimentäre Leukopenie ein, wenn vorher auf Nahrungsreiz mit Leukocytose reagiert worden war (Glaser).

Die Erregung des parasympathischen Nervensystems durch Nahrungsreiz und auch andere Reize bedingt aber — und damit kommen wir auf die eigentliche Ursache der Leukopenie zu sprechen — Änderungen der Gefäßweite und in ihrem Gefolge eine geänderte Leukocytenverteilung. Denn dem Sinken oder Steigen der Leukocytenzahl gehen analoge Schwankungen in der Erythrocytenzahl parallel (Glaser, Storm van Leeuwen), und die Leukopenie ist nur im Capillar- nicht aber im Venenblut nachweisbar (Glaser und Buschmann). Es ist auch natürlich, daß spontane Tonusschwankungen im autonomen Nervensystem vorkommen, welche ebenfalls zu Gefäßerweiterung und Verengerung führen und zwar hauptsächlich in den Hautcapillaren, weniger in den übrigen Capillargebieten (Glaser). Die spontanen Schwankungen der Leukocytenzahl, welche Glaser und Buschmann, Dahl u. a., selbst bei ruhiger Bettlage und in nüchternem Zustande beobachteten, sind wohl Ausdruck dieser Tonusschwankungen und zeigen, wie vorsichtig man bei Beurteilung von relativ unerheblichen Änderungen der Leukocytenzahl sein muß (Claude, Santenoise und Schiff). Somit ist die Leukopenie letzten Endes auf vasomotorische Reflexe zurückzuführen, welche eine geänderte Verteilung der Leukocyten hervorrufen. Cori und Mautner glauben aber, daß diese doch durch die Leber hervorgerufen werden, indem durch einen Krampf der Lebervenen, der durch Flüssigkeitszufuhr oder durch Eiweißspaltungsprodukte ausgelöst wird, die Leukocyten in den inneren Organen zurückgehalten werden. Neben einer geänderten Verteilung kommt nach Berliner auch eine Herabsetzung der Lebensfähigkeit der Leukocyten in Frage. Untergangsformen von Leukocyten wurden jedoch von keinem Untersucher gefunden (Worms und Schreiber).

Betrachtet man das ganze vorliegende Tatsachenmaterial, so wird man zur Auffassung geführt, daß die Mitbeteiligung der Leber beim Zustandekommen der hämoklastischen Krise noch keineswegs sicher ist.

Man wird daher auch mit einer gewissen Skepsis an die Frage der praktischen Verwertbarkeit der Widalschen Reaktion als Methode der Leberfunktionsprüfung herangehen, zumal Widal und die meisten anderen Autoren nur das Verhalten der Leukocyten verfolgen und die übrigen Kriterien (Blutdrucksenkung usw.) wegen der geringen Ausschläge außer Betracht lassen. Es ist unmöglich, hier auf jede Einzeluntersuchung der Literatur einzugehen.

[1]) Vgl. hierzu aber die Ausführungen von Junkersdorf loc. cit.

Nur einiges sei hervorgehoben. In Bestätigung Widals fand Sömjen bei fast allen Fällen mit Leberschädigung positive Ausschläge; beim Ikterus betrugen die Leukocytenstürze 2000—6000. Auch J. Bauer, Holzer und Schilling, Kisch, Retzlaff, Meyer-Estorf, Nußbaum u. a. sprechen sich im allgemeinen für die Brauchbarkeit der Probe, besonders in differentialdiagnostisch schwierigen Fällen aus; es finden sich jedoch Fälle von akuter und subakuter Leberatrophie, in denen nach Milch nicht nur kein Sturz, sondern ein Anstieg der Leukocyten erfolgte. Allerdings bestand in diesen Fällen schon vorher eine Leukopenie (Dauerkrise mit Dauerleukopenie); warum gerade in diesen Krankheitszuständen die digestive Leukocytose auftritt, entzieht sich jeder Erklärung und spricht nicht gerade für die Widalsche Hypothese. Übrigens fällt, wie alle die genannten Autoren betonen, auch bei ausgesprochener Erkrankung der Leber die Probe gelegentlich negativ aus.

In Bestätigung der Untersuchungen Widals wurde ferner die Probe bei Gravidität in einer großen Zahl von Fällen positiv gefunden, durchschnittlich bei 33% aller Graviden (Crainicianu und Popper, Didier und Philippe, Mazza und Iraeta, Heyn und Mestorff, Kabot u. a.). Bei Scharlach fanden Friedemann und Nubian im Gegensatz zu anderen Infektionskrankheiten in 95% der Fälle eine positive Widalsche Probe.

Demgegenüber verneinen zahlreiche andere Autoren den Wert der Widalschen Probe als Leberfunktionsprüfungsmethode aus verschiedenen Gründen. Einmal sei der Ausfall der Probe bei Leberkranken sehr unregelmäßig, und andererseits träten auch bei Gesunden häufig positive Reaktionen auf. Auch die Schwere der Erkrankung stehe in keinem Verhältnis zur Stärke der Reaktion (Stahl, Hesse und Wörner, Erdmann, Dahl, Zehnter, Worms und Schreiber, Eisenstadt, Mietling, Feinblatt, Engelmann u. a.). Engelmann nahm bei 21 Leberkranken eine Nachprüfung der Widalschen Befunde, unter den von Glaser geforderten Kautelen in der Weise vor, daß die Probe mit Rücksicht auf die beim gleichen Menschen schwankenden Resultate nur dann als positiv angesehen wurde, wenn sie an drei aufeinanderfolgenden Tagen positiv ausfiel. Dabei trat nur in 3 Fällen regelmäßig Leukopenie auf.

Bei Kindern ist die Widalsche Probe nicht zu verwerten, da hier bis zur Pubertät als physiologischer Effekt der Nahrungsaufnahme Leukopenie auftritt (Schiff und Stransky, Glaser, Lesné und Lange, Schippers und de Lange). Andererseits wird behauptet, daß auch bei Säuglingen Leukopenie auftritt, wenn pro Kilo Gewicht die entsprechende Milchmenge und nicht ganz allgemein 200 ccm wie bei Erwachsenen verabreicht werden (Friedemann und Nubian).

Bei Beurteilung der widersprechenden Ergebnisse muß auch berücksichtigt werden, daß bei Anstellung der Widalschen Probe sich außerordentlich viele Fehlerquellen einschleichen können, z. B. die oben erwähnten spontanen Tonusschwankungen. Pagniez und Plichet wiesen darauf hin, daß langsames, schluckweises Trinken der Milch bereits zu negativen Resultaten führen könne. Ferner können je nach der Häufigkeit der Leukocytenzählungen teils Anstiege, teils Stürze derselben konstatiert werden (Hoff und Sievers). Schließlich scheint auch die Stärke des positiven Ausfalls von der Höhe der Leukocytenausgangswerte abzuhängen, insofern bei hohem Ausgangswert eventuell ein stärkerer Abfall eintritt (Friedemann und Nubian).

Möglich, daß sich bei weiterer Verfolgung der Frage doch eine gewisse Spezifität der Probe bei Leberkranken nachweisen läßt, allerdings nicht in dem Sinne, daß die „proteopektische“ Funktion der Leber gestört wäre, sondern, wie Junkersdorf meint, auf Grund besonderer Reizwirkung von Eiweißspaltungsprodukten auf die erkrankte Leber. Den positiven Ausfall der Probe bei Ikterischen könnte man auch auf eine erhöhte Erregbarkeit des Vagus durch die im Blute kreisenden Gallensäuren zurückführen (Gläser). Vielleicht spielt eine bereits vor dem alimentären Reiz vorhandene Vagotonie auch beim Leberkranken eine Rolle.

Jedenfalls scheint uns aber, wenn man alles, was bisher über die hämoplastische Krise geschrieben wurde, zusammenfaßt, ihr diagnostischer Wert für die Beurteilung der Leberfunktion nicht sehr groß zu sein, zum mindesten aber, und darin herrscht Übereinstimmung, sind die weitgehenden diagnostischen und prognostischen Schlüsse, welche Widal aus dem positiven Ausfall der Probe ableiten will (z. B. Kontraindikationen gegen Narkose oder Salvarsaninjektion), sicher nicht berechtigt.

II. Der Kohlenhydratstoffwechsel.

Schon das Verhalten des Eiweißstoffwechsels bei Leberkrankheiten zeigte, daß Abweichung von der Norm ihrer Geringfügigkeit wegen im allgemeinen klinisch nicht in Erscheinung treten; meist bedarf es sog. Belastungsproben, um Störungen im Eiweißstoffwechsel überhaupt manifest zu machen. Von den Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels läßt sich das gleiche sagen; unter den Bedingungen der gewöhnlichen Ernährung treten solche kaum zutage.

Das ist um so auffallender, als gerade die Leber für den Kohlenhydratstoffwechsel eine unbestritten zentrale Bedeutung hat. Hier findet die Synthese des Zuckers aus seinen Vorstufen und die Bildung und Stapelung des Glykogens statt. Von der Leber aus erfolgt die Abgabe des Zuckers ans Blut, und zwar in so fein regulierter Weise, daß der Zuckergehalt des Blutes innerhalb gewisser Grenzen als konstant gelten kann, und das Zuckerbedürfnis der Gewebe dauernd befriedigt wird. Bei Überschuß von Zucker im Blute, z. B. infolge reichlicher Zufuhr von Kohlenhydraten mit der Nahrung, kann die Leber einen großen Teil desselben als Glykogen speichern und so die Konstanz des Blutzuckergehaltes wieder herstellen. Im einzelnen handelt es sich dabei um sehr komplizierte Vorgänge (vgl. z. B. die Darlegungen von Pollak in Band 23 dieser Ergebnisse). Aber das in der Leber deponierte Kohlenhydrat wird nicht nur den Zwecken des Gesamtorganismus nutzbar gemacht, sondern es dient der Leber selbst auch als wichtige Energiequelle für ihren Eigenstoffwechsel und die chemischen Umsetzungen, die sie als Zentralorgan des intermediären Stoffwechsels leisten muß. Das klassische Beispiel einer Störung der Verwertbarkeit des Zuckers im Eigenstoffwechsel der Leber stellt die diabetische Stoffwechselstörung dar. Störungen der Zuckersynthese treten nur bei schwerster Schädigung des Leberparenchyms z. B. durch experimentelle Phosphorvergiftung auf und ihre Folge ist Verminderung der Zuckerabgabe ins Blut und schließliches Absinken des Blutzuckers bis auf ganz geringe Werte (Frank und Isaac). Totale Entfernung der Leber bewirkt das gleiche infolge Ausfalls ihrer zuckersynthetisierenden Tätigkeit (Minkowski, Kausch und in neuester Zeit Mann und Magath).

Vermehrtes Auftreten von Milchsäure bei diesen Zuständen wurde von Isaac, wenigstens zum Teil, auf den Ausfall der synthetischen Funktion der Leber, aus Milchsäure Zucker zu bilden, zurückgeführt, und auch die neuen Versuche von Mann und Magath, die bei leberexstirpierten Hunden keine Zuckersynthese aus Milchsäure feststellen konnten, sprechen in diesem Sinne und zeigen, daß die Leber für die Umwandlung der Milchsäure in Zucker notwendig ist.

Derartig schwere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels werden bei den klinischen Erkrankungen der Leber, mit Ausnahme der Leberatrophie, nicht gesehen. Nur hier kommt vermehrte Milchsäureausscheidung vor, und wird — allerdings sehr selten, unter 33 Fällen Umbers nur einmal — spontane Glykosurie beobachtet. Auch die Nüchternwerte des Blutzuckers sind nach zahlreichen Angaben der Literatur und eigenen Beobachtungen bei den verschiedensten Erkrankungen der Leber normal oder nur unwesentlich erhöht.

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels treten nur zutage, wenn über das gewöhnliche Maß hinausgehende Ansprüche an die Leistungsfähigkeit der Leber gestellt werden. Seit langem schon bedient sich die Klinik dazu der Belastung mit größeren Zuckermengen und der anschließenden Untersuchung auf alimentäre Glykosurie und Hyperglykämie.

1. Die alimentäre Dextrosurie.

Von ihr kann gesagt werden, daß sie sich bei Leberkrankheiten im allgemeinen nicht wesentlich häufiger findet als bei den verschiedensten anderen Krankheiten und auch bei Gesunden. Man hat ihr schon von jeher deshalb für die funktionelle Leberdiagnostik keine besondere Bedeutung zugeschrieben. Wir kommen darauf noch später zurück. Anders liegen die Dinge hinsichtlich

2. der alimentären Lävulosurie.

Seit den Untersuchungen von H. Strauß und H. Sachs kennen wir die immer wieder bestätigte Tatsache, daß Leberkranke auf die einmalige Zufuhr von 100 g Lävulose in einem sehr großen Prozentsatz der Fälle mit Zuckerausscheidung reagieren, während bei Lebergesunden nur in etwa 10% der Fälle Glykosurie auftritt. Wie häufig alimentäre Lävulosurie bei den einzelnen hepatischen Affektionen vorkommt, geht z. B. aus einer im Jahre 1913 erschienenen, auf eigene und in der Literatur niedergelegte Beobachtungen sich stützende Zusammenstellung von H. Strauß hervor. Danach fand sich alimentäre Lävulosurie bei Lebercirrhose in 80%, bei Icterus catarrhalis und lueticus in 70%, beim Ikterus durch Choledochusverschluß in 63%. Entgegengesetzt verhielten sich, was differentialdiagnostisch von Wert ist, die mehr lokalisierten Erkrankungen (Tumoren, Echinokokkus), insofern hier nur in ungefähr 40% der untersuchten Fälle Herabsetzung der Lävulosetoleranz nachweisbar war. Bei Stauungsleber war alimentäre Lävulosurie nur wenig häufiger als bei Gesunden (Falk und Saxl, Halasz, v Sabatowski, Churchman, Frey, Hohlweg, Arai, Heiberg u. a.). Bei unkomplizierter Cholelithiasis tritt alimentäre Lävulosurie nicht auf (Arai), ebenso beim hämolytischen Ikterus (H. Strauß, Schön, Eppinger) und bei der perniziösen Anämie (Lippmann).

Die Häufigkeit des Vorkommens von alimentärer Lävulosurie bei Leberkrankheiten aller Art vermindert den Wert dieses Symptomes für eine speziellere Unterscheidung der einzelnen Leberaffektionen. Hohlweg versuchte daher, die Probe durch Darreichung abgestufter Lävulosedosen zu verfeinern, indem er je nach Schwere der Erkrankung 50, 75 oder 100 g gab. Starke Verminderung der Lävulosetoleranz (Ausscheidung bereits bei 50 g) fand sich bei Icterus catarrhalis und beim Stauungsikterus durch Steinverschluß, während bei Ikterus durch Choledochusverschluß infolge Tumors die Zuckerausscheidung erst bei 75 oder 100 g auftritt. Bei Lebercirrhose finden sich entsprechend der Schwere der Parenchymschädigung Übergänge von leichterer bis zu schwerster Toleranzverminderung. Dieses Vorgehen hat wenig Verbreitung gefunden, wohl weil es für die Praxis zu umständlich ist.

Wörner und Reiß sprechen der Lävuloseprobe überhaupt erst dann eine diagnostische Bedeutung zu, wenn die Menge der ausgeschiedenen Lävulose quantitativ bestimmt wird; denn sie fanden auch bei Gesunden nach Verabfolgung von 100 g Lävulose sehr häufig, und zwar bis zu 0,6 g im Harne; sie betrachten daher die Probe erst als für Leberstörung pathognomonisch, wenn die Menge der Harnlävulose über diesen Wert hinausgeht.

3. Die alimentäre Galaktosurie.

Hinsichtlich ihrer differentialdiagnostischen Verwertung scheinen die Verhältnisse bei der alimentären Galaktosurie günstiger als bei der alimentären Lävulosurie zu liegen. R. Bauer fand 1906, daß nach oraler Darreichung von 40 g Galaktose diese von Gesunden fast vollständig ausgenutzt wird, während Leberkranke mehr oder weniger beträchtliche Mengen wieder ausscheiden. Dabei konnten folgende Unterschiede zwischen einzelnen Erkrankungsformen festgestellt werden: Lebertumoren, circumscripte Lebererkrankungen sowie Ikterus durch Steinverschluß bedingen keine Verminderung der Galaktosentoleranz, wohl aber die Lebercirrhose, wo bis zu 6 g im Harne wieder gefunden werden. Stärkste alimentäre Galaktosurie ist beim Icterus catarrhalis mit Ausscheidungen bis zu 10 g Zucker vorhanden. Die Intoleranz gegen Galaktose bleibt hier, wenn auch in vermindertem Maße, noch längere Zeit nach dem Verschwinden der klinischen Erscheinungen bestehen. Zu ähnlichen Resultaten kamen später Posselt, Bondi und König und besonders Reiß und Jehn, die an einem sehr großen Material die Galaktosurie studierten. Diese Autoren zeigten, daß auch Gesunde nach Verabreichung von 40 g des Zuckers gelegentlich bis zu 1,5 g ausscheiden. Daher können nur Werte als pathologisch angesehen werden, die 2 g wesentlich übersteigen. Mittelstarke Galaktosurie (bis zu 4 g) findet sich im allgemeinen bei Stauungsleber, Cirrhose und Icterus lueticus. Galaktosurie fehlt bei Lebercarcinom und Cholelithiasis. Bei letzterer selbst, wenn durch Steinverschluß ein Stauungsikterus sich ausgebildet hat. Sehr starke alimentäre Galaktosurie wird aber in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Bauer beim Icterus catarrhalis beobachtet. Hier können bis zu 36% der verabfolgten Galaktose im Harn wieder zum Vorschein kommen. Beim gewöhnlichen Ikterus zeigt sich also, was die Galaktosurie betrifft, die schwerste Funktionsstörung.

Der praktische Wert der Galaktoseprobe liegt demnach auf differentialdiagnostischem Gebiete. Mit Hilfe derselben ist man häufig in der Lage, den

Ikterus infolge diffuser Parenchymschädigung der Leber (sog. Icterus catarrhalis, akute gelbe Leberatrophie) vom mechanischen Ikterus durch Stein- oder Neubildung zu unterscheiden. Die Galaktoseprobe fällt nach Wörner bei Icterus catarrhalis in 80%, beim Stauungsikterus aber nur in 6% der Fälle positiv aus.

Hinsichtlich der weit verbreiteten Literatur, die diagnostische alimentäre Glykosurie betreffend, sei auf Wolf (Ergebnisse Bd. 20) verwiesen.

4. Die alimentäre Hyperglykämie.

Viel mehr als das Studium der alimentären Glykosurien hat die Erforschung der alimentären Hyperglykämie unsere Kenntnis des Kohlenhydratstoffwechsels gefördert.

Mit der alimentären Hyperglykämie bei Leberkrankheiten hat man sich alsbald nach Einführung klinisch brauchbarer Methoden zur Bestimmung des Blutzuckers beschäftigt. Die ersten derartigen Versuche stammen von Baudouin. Er fand bei gesunden Menschen nach Verabfolgung von 150 g Dextrose den Ausgangswert von 0,1% Zucker im Blute eine Stunde später im Durchschnitt noch um 0,33% erhöht. Das Verhalten bei Leberkranken mögen folgende Zahlen aus der Arbeit Baudouin illustrieren. Bei 8 Fällen von Lebercirrhose, die zum Teil durch Autopsie diagnostisch sichergestellt waren, fanden sich ursprüngliche Zuckerwerte von 0,127, 0,115, 0,098, 0,131, 0,11, 0,123, 0,146, 0,110 und eine Stunde später solche von 0,220, 0,186, 0,241, 0,174, 0,216, 0,250, 0,177, 0,141. Die entsprechenden Werte betrugen in einem Fall von schwerem Ikterus durch Carcinom der Gallenwege 0,154 und 0,248, bei Lebercarcinom 0,103 und 0,194, bei einem Alkoholisten 0,120 und 0,217%. Auch bei Stauungsleber wurden hohe Zahlen festgestellt. Um Vergleichswerte bezüglich des Grades der alimentären Hyperglykämie zu erhalten, hat Baudouin den von ihm sogenannten hyperglykämischen Quotienten eingeführt, d. h. den Wert, den man durch Division der Blutzuckerwerte nach und vor Glucosezufuhr erhält; er beträgt beim Gesunden 1,35, steigt beim Leberkranken aber bis auf 2 und noch darüber hinaus. E. Frank gibt als äußersten normalen Grenzwert für den glykämischen Quotienten nach Verabreichung von 100 g Dextrose die Zahl 1,60 an, Hetényi fand ungefähr 1 Stunde nach 100 g Dextrose bei Leberkranken ohne Ikterus einen Quotienten von 1,46—1,74 und bei Leberkranken mit Ikterus einen solchen von 1,44—2,65.

Auch andere Untersucher fanden bei Leberkranken eine stärkere alimentäre Hyperglykämie als bei Gesunden (Tachau, Schirokauer, E. Hoffmann u. a.).

Diese Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie würde ein äußerst feines Reagens auf Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels sein, wenn nicht, wie sich in der Folge gezeigt hat, die einmalige Feststellung der Höhe des Blutzuckergehaltes etwa 1 Stunde nach Dextrosezufuhr im ganzen doch zu inkonstante Resultate ergäbe, und auch Lebergesunde sehr häufig zu diesem Zeitpunkte noch beträchtliche Steigerung der Blutzuckerwerte zeigen würden. Auch die später mit Hilfe der Bangschen Mikrotechnik gewonnenen Blutzuckerkurven ergaben zwar bei Leberstörungen im ganzen steileren Anstieg und langsameren Abfall als bei Gesunden (Isaac u. a.), aber auch sie erfuhren eine gewisse Einschränkung durch die Tatsache, daß auch bei zahlreichen Individuen ohne Funktionsstörung der Leber innerhalb einer halben Stunde nach Zufuhr von 100 g Dextrose ein mehr oder weniger beträchtlicher Anstieg

des Blutzuckers erfolgt, der meist erst nach 2 Stunden auf seinen Ausgangswert zurückkehrt (Jakobsen, Isaac u. a.). Der diagnostische Wert der Dextrose-Blutzuckerkurve wird weiter beeinträchtigt durch die Resultate der Untersuchungen von Staub, Traugott, Punschel u. a., welche zeigten, daß die Art der an den Vortagen genossenen Nahrung, der allgemeine Ernährungszustand sowie das Lebensalter so wechselnde individuelle Verhältnisse hinsichtlich des Verlaufs der Blutzuckerkurven schaffen, daß ein Vergleich mit den glykämischen Kurven der Leberkranken außerordentlich schwierig wird; dies um so mehr, als auch bei erhöhtem Tonus des vegetativen Nervensystems bei Neurasthenikern usw. ohne jede Beeinträchtigung der Leberfunktion abnorm hohe glykämische Reaktionen beobachtet werden (Kahler und Machol, Eisner und Forster u. a.). Nach alledem muß man der alimentären Hyperglykämie nach Dextrosebelastung für die Beurteilung der Leberfunktion vielleicht eine geringere Bedeutung beimessen, als man ursprünglich glaubte. Es bleibt aber die Tatsache bestehen, daß bei Leberkranken die glykämischen Kurven höhere Gipfel und auch eine längere Dauer der Hyperglykämie zeigen. Das gleiche ist auch nach intravenöser Injektion von Traubenzucker der Fall (Thannhauser und Pfitzer).

Die Probe der glykämischen Reaktion ist aber auch deshalb nicht ausschließlich als Leberfunktionsprüfung zu betrachten, weil die Blutzuckerkurve nach Dextrosebelastung die Resultante verschiedener zum Teil außerhalb der Leber sich abspielender Vorgänge ist. Sicher ist für den Verlauf der Kurve die glykogenbildende Kraft der Leber von größter Bedeutung. Diese ist allerdings nicht nur abhängig von der morphologischen Intaktheit der Zelle, sondern auch von bestimmten, noch im Bereich des Physiologischen liegenden Funktionszuständen der Leber (Staub u. a.). Neben der Stärke der Glykogenie hat — worauf besondere Erfahrungen bei Diabetes hinweisen — eine gewisse Reizwirkung der Dextrose auf die Leberzelle, die zur Mobilisierung dort bereits abgelagerten Glykogens führt, ebenfalls einen Einfluß auf die Gestaltung der Kurve. Abgesehen von diesen hepatischen Faktoren spielen aber auch extrahepatische eine Rolle, insbesondere die Schnelligkeit, mit der die Gewebe dem Blute den Überschuß des Zuckers, der die Leberbarriere durchbrochen hat und in den Kreislauf gelangt ist, entziehen. Im einzelnen Falle ist es natürlich schwer, den Einfluß dieser verschiedenen Faktoren auf den Verlauf der Blutzuckerkurve abzuschätzen; jedenfalls ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß es pathologische Formen der alimentären Hyperglykämie gibt, welche weniger auf Störung der Leberfunktion als auf geänderte Zuckeravidität der Gewebe zurückzuführen sind.

Günstiger liegen die Verhältnisse bei der Lävulose. Isaac hat zuerst gezeigt, daß dieser Zucker beim Gesunden auch nach Zufuhr größerer Mengen (100 g) entweder keine oder im Vergleich zur Dextrose sehr geringe Erhebungen der Blutzuckerkurve verursacht. Dieser Befund wurde später von Maclean und de Wesselow, Spence und Brett, Kahler und Machold, Hetényi, Folin und Berglund, Foster, Bornstein und Holm u. a. bestätigt.

Das gegensätzliche Verhalten beider Zucker erklärt sich aus der besseren Verwertbarkeit der Lävulose im Eigenstoffwechsel der Leber; sie wird hier infolge ihrer im Vergleich zur Dextrose stärkeren Reaktionsfähigkeit leichter in Glykogen umgewandelt und in die Verbrennungsprozesse der Leber eingezogen

(Isaac). Letzteres ergibt sich aus dem im Gegensatz zur Dextrose schnell einsetzenden und stärkerem Ansteigen des respiratorischen Quotienten (Benedict, Johannsen, Bornstein und Holm); die starke Anregung der Glykogenbildung durch Lävulose kann daraus erschlossen werden, daß, wie sich bei getrennter Bestimmung von Lävulose und Dextrose im Blute nach Lävulosezufuhr ergab, die Partialkonzentration der Dextrose nicht auf dem Ausgangswert bleibt, sondern vielmehr absinkt. In mehreren Fällen betrugen bei einem Nüchternwert des Blutzuckers von etwa 100 mg%$_0$ die eine halbe Stunde später erhaltenen Dextrosewerte des Blutes 68 bis 66 mg%$_0$; die Partialkonzentration der Lävulose machte nach 30 Minuten höchstens $^1/_3$ des Gesamtblutzuckers aus, nach einer Stunde waren nur Spuren oder überhaupt keine Lävulose im Blute mehr nachweisbar (Isaac).

Man muß also annehmen, daß sehr wenig Lävulose die Leber passiert und ins Blut übergeht. Infolgedessen ist nach Lävulosedarreichung der Blutzuckergehalt im Capillar- und Venenblut ungefähr gleich (Foster).

Bei den meisten Leberkranken läßt sich nun nach Lävulosedarreichung ebenfalls eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels nachweisen, indem alimentäre Hyperglykämie auftritt. Die Blutzuckerkurven zeigen jedoch im allgemeinen keine so hohen Gipfel wie nach der Zufuhr von Dextrose und auch die Dauer der Reaktion ist verkürzt (Schirokauer, Isaac, Metz und Romingen, Hetényi u. a.). Man kann daraus schließen, daß auch die erkrankte Leber Lävulose besser als Traubenzucker verwertet; das steht mit älteren Versuchen von E. Neubauer in Einklang, der bei experimentellen Leberschädigungen nach Lävulosefütterung auch dann noch Glykogenansatz erzielen konnte, wenn dies durch Dextrosefütterung nicht mehr möglich war.

Die Hyperglykämie nach Lävulosedarreichung kann bei Leberkranken mit viel größerer Sicherheit auf eine Funktionsstörung der Leber selbst bezogen werden. Denn da beim Gesunden der Fruchtzucker so schnell und vollständig in den Stoffwechsel der Leber einbezogen wird, daß keine oder nur eine geringe Blutzuckererhöhung folgt, so kann das gegenteilige Verhalten bei Leberkrankheiten auf die Leber als Ort der Störung zurückgeführt werden. Reizwirkungen und extrahepatische Faktoren spielen hier jedenfalls eine viel geringere Rolle als beim Zustandekommen der Dextrosehyperglykämie. Isaac hat auch versucht, in das Wesen der Funktionsstörung des Kohlenhydratstoffwechsels, wie sie sich nach Verfütterung von Lävulose darbietet, näheren Einblick zu gewinnen. Frühere Versuche von ihm hatten gezeigt, daß Lävulose in der überlebenden Leber sehr leicht und schnell in Dextrose umgelagert wird. Es war daher zu untersuchen, ob etwa eine Störung dieses Umlagungsvermögens bei Leberkranken vorhanden ist. War dies der Fall, so mußte es bei getrennter Bestimmung der Lävulose und Dextrose im Blut in einer Erhöhung seines Lävulosegehaltes zum Ausdruck kommen.

Tatsächlich ließ sich in Fällen von Lebercirrhose, Stauungsikterus und besonders von Icterus catarrhalis eine Stunde nach Lävulosedarreichung ein bedeutend höherer Lävulosegehalt des Blutes als bei Gesunden feststellen (0,02—0,04%$_0$ bei Leberkranken gegenüber Spuren oder Fehlen der Blutlävulose bei Gesunden). Man kann daraus schließen, daß bei der erkrankten Leber die Partialfunktion, Lävulose in Dextrose umzuwandeln, beeinträchtigt ist. Ferner bleibt bei Leberkranken das bei Gesunden beobachtete Absinken der

Dextrosepartialkonzentration unter den Ausgangswert aus, vielmehr steigt diese über die Norm an, wahrscheinlich weil die Glykogenbildung auch aus Lävulose weniger ausgiebig ist.

Neben dieser die Glykogenbildung betreffenden Störung scheint auch eine Verminderung der Lävuloseverbrennung vorzuliegen, wie man nach dem langsamen und weniger hohen Anstieg des respiratorischen Quotienten bei Leberkrankheiten annehmen kann (Fejer und Hetényi).

Auf Grund dieser theoretischen Feststellungen eignet sich die Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie nach Lävulose zweifellos besonders gut zur Funktionsprüfung der Leber. Auf diese Weise hat z. B. Gottschalk die Frage einer Störung der Leberfunktion in der Schwangerschaft zu klären gesucht. Es dürfte aber zweckmäßig sein, kleinere Dosen (etwa 30—40 g) Lävulose zu verwenden. Bei Gesunden verläuft dann die Blutzuckerkurve gewöhnlich ganz flach, während bei Leberkranken hyperglykämische Kurven mit je nach der Schwere der Krankheit verschieden hohen Gipfeln und mehr oder weniger verlangsamten Abfall beobachtet werden. Mittels einer solchen Versuchsanordnung konnten E. Adler und L. Strauß in einer demnächst erscheinenden Arbeit aus der Frankfurter medizinischen Universitätspoliklinik zeigen, daß bei Icterus catarrhalis die größten pathologischen Abweichungen der Blutzuckerkurve, beim Stauungsikterus die geringsten gefunden werden, der Salvarsanikterus und der luetische Ikterus in der Mitte stehen.

Man hat auch die alimentäre Hyperglykämie nach Verabreichung von Galaktose studiert. Leire (zit. nach Bang) fand nach Eingabe von 20—40 g des Zuckers Kurven, welche den nach der gleichen Menge Dextrose gewonnenen im wesentlichen ähnlich sind. Kahler und Machold stellten nach Einnahme von 40 g Galaktose eine Stunde später nur eine Steigerung des Blutzuckers um höchstens 0,03% fest; Folin und Berglund vermißten nach Zufuhr von 100 g jegliche Erhöhung des Blutzuckers; demgegenüber sah Foster nach 100 g eine außerordentliche Erhöhung; die Gipfel seiner Blutzuckerkurven lagen oft bei 280 mg% und erst in 3—4 Stunden waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Dieser Autor erhob auch den bemerkenswerten Befund, daß während des hyperglykämischen Stadiums die Blutzuckerkonzentration im Venen- und Capillarblut gleich hoch war, die Galaktose also von den Geweben nur in sehr geringem Maße aufgenommen und verwertet wird. Auch die Leber bildet nur schwer Glykogen aus diesem Zucker. Für die schlechte Verwertbarkeit der Galaktose in der Leber spricht das Resultat eines von Isaac und Adler ausgeführten Durchblutungsversuches, in dem während einer einstündigen Durchströmung der überlebenden Hungerleber mit Galaktose keine Abnahme des Zuckers im Durchströmungsblute und auch keine Milchsäurebildung festgestellt werden konnte. Dieses alles erklärt, warum die Blutzuckerwerte doch häufig sehr hoch sind und selbst bei kleinen Gaben von Galaktose diese schon im Harne wieder ausgeschieden wird. Steigerung der Blutzuckerwerte, wie sie Kahler und Machold nach Galaktose bei Leberkrankheiten fanden, ist daher verständlich.

Das Studium der alimentären Hyperglykämie nach Verabfolgung von Dextrose und Lävulose hat auch die Divergenz aufgeklärt, die darin liegt, daß Verfütterung der schwerer verwertbaren Dextrose im Gegensatz zur leichter verwertbaren Lävulose selbst bei Leberkranken meist nicht zu alimentärer

Glykosurie führt, eine Tatsache, die früher, als man sich auf Untersuchung des Harnes beschränken mußte, zur Auffassung führte, der Dextrosestoffwechsel sei bei Erkrankungen der Leber nicht gestört, wohl aber der Lävulosestoffwechsel. Die zahlreichen Blutzuckeruntersuchungen der neueren Zeit haben gezeigt, daß der Dextrosegehalt des Blutes in früher nicht erwarteter Weise steigen kann, ehe es zur Zuckerausscheidung im Harne kommt. Verfolgt man nämlich den Blutzucker nach oraler Zufuhr von 100 g Traubenzucker in kurzen Intervallen, so findet man, daß schon bei Gesunden Werte von 0,18 bis 0,2% und bei Leberkranken noch darüber hinaus vorübergehend erreicht werden, ohne daß Zucker im Harne auftritt. Die Höhe des Blutzuckers, die Glykosurie hervorruft, liegt also unter Umständen recht hoch. Anders bei der Lävulose. Diese erscheint im Harne, obschon nach meinen Untersuchungen die Konzentration der Blutlävulose über 0,04% nicht hinausgeht; meist liegen trotz vorhandener Lävulosurie die Werte noch niedriger. Die Lävulose hat als „blutfremder“ Zucker keine „Nierenschwelle“, so daß schon die geringen Erhebungen über die Norm, wie wir sie bei Leberkranken finden, zu Lävulosurie führen, wobei auch immer etwas Dextrose mitgerissen wird. Zu denselben Folgerungen kommt in einer neueren Arbeit auch Hetényi.

5. Andere Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel.

Die Untersuchung der alimentären Hyperglykämie nach Lävulosedarreichung gestattete bereits eine gewisse Differenzierung der Störungen einzelner Partialfunktionen der Leber im Kohlenhydratstoffwechsel. Neue Methoden werden weitere Möglichkeiten in dieser Hinsicht schaffen. Insbesondere dürften die den Blutzuckeruntersuchungen parallel gehenden Bestimmungen des Milchsäuregehaltes des Blutes tiefere Einblicke in die einzelnen Phasen des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels und seine eventuellen Störungen gestatten. Hier taucht die Frage auf, ob, etwa wie bei der experimentellen Phosphorvergiftung, auch bei Leberkrankheiten Funktionsstörungen vorkommen, welche die weitere Verarbeitung der beim Zucker bzw. Glykogenabbau entstehenden Milchsäure beeinträchtigen. In Gemeinschaft mit E. Adler habe ich gefunden, daß nach Verfütterung des der Lävulose entsprechenden Ketozuckers der 3. Kohlenstoffreihe, des Dioxyacetons, bei Gesunden bereits eine Erhöhung des Milchsäuregehaltes des Blutes auftritt, die bei Leberkrankheiten noch um ein Vielfaches größer ist. Es läßt sich vorläufig noch nicht entscheiden, wieweit dies durch Störung der Milchsäureverbrennung oder durch eine Verminderung der Fähigkeit der Leber, Milchsäure zu Zucker zu synthetisieren, bedingt ist. Versuche von Hesse und Havemann,[1] aus dem Verhalten des Blutzuckers nach Zufuhr von milchsaurem Natron zur Entscheidung dieser Frage beizutragen, hatten kein eindeutiges Ergebnis.

Auf anderem Gebiete liegen neuere Befunde, denen zufolge Verlauf und Stärke der Phlorrhizinglykosurie durch Erkrankungen der Leber beeinflußt werden sollen. Bei den verschiedensten Leberaffektionen wurde von J. Bauer und Kerti eine besonders intensive Glykosurie mit sehr starker Senkung des Blutzuckers nach Injektion von Phlorrhizin gesehen; ebenso auch von Mendel. Rosenow sowie Schilling und Groebel fanden erhöhte Phlorrhizinempfindlichkeit nur bei Ikterischen. Eine Erklärung dieser Erscheinung ist noch nicht möglich; man muß sich aber erinnern, daß auch bei anderen Zuständen (Diabetes,

Thyreotoxikosen, Gravidität) eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Phlorrhizin besteht (Dünner, Grote).

III. Der Fettstoffwechsel.

Auch im Fettstoffwechsel hat die Leber wichtige Funktionen zu erfüllen. Sie dient als Speicherungsort für Fett, sie ist der Hauptort des Fettabbaues und vermag wahrscheinlich entsprechend der Reversibilität biochemischer Vorgänge hohe Fettsäuren aus niederen Kohlenstoffketten aufzubauen. Was die pathologische Physiologie dieser einzelnen Funktionen betrifft, so ist am längsten bekannt, daß das Fettspeicherungsvermögen der Leber pathologische Formen annehmen kann; man spricht dann von Fettleber. Durch Untersuchung, besonders bei experimenteller Phosphorvergiftung, ließ sich die Entstehung der Fettleber auf Fetteinwanderung zurückführen; es sind vor allem schwerere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die z. B. bei Phosphorvergiftung und auch beim Diabetes den Grund zur Fetteinwanderung geben. Die Fettwanderung ist wahrscheinlich als ein kompensatorischer Vorgang aufzufassen, indem die Leber bei Mangel an abbaufähigem Kohlenhydrat Fett als Energieträger in erhöhtem Maße zur Deckung ihres Energiebedarfes heranzieht (Rosenfeld). Fettleber wird auch bei verschiedenen klinischen Krankheitsbildern, z. B. im Verlaufe von Infektionskrankheiten beobachtet, ohne daß sie in besonderer Weise in die Erscheinung tritt; wahrscheinlich sind die Alterationen des Kohlenhydrat- und des Eiweißstoffwechsels, die sich hier mit Hilfe der früher besprochenen Belastungsmethoden aufdecken lassen, durch Fettleber verursacht. Im einzelnen ist die Pathogenese der Fettleber bei Infekten vom stoffwechselpathologischen Standpunkt noch nicht genügend geklärt.

Störungen des Abbaues der Fette sind bisher nur bei Diabetes und experimenteller Phosphorvergiftung eingehender analysiert worden. Es handelt sich aber bei beiden um zwei verschiedene Typen pathologischer Funktion: im ersteren Falle um ungezügelte Mobilisation von Fettsäuren mit teilweise gestörtem Abbau zu den Endprodukten, der zum Auftreten von Acetonkörpern führt, im Falle der Phosphorvergiftung offenbar um eine Hemmung des Fettabbaues derart, daß die erste zur Bildung hochmolekularer ungesättigter Fettsäure führende Phase des Fettabbaues gestört ist. Jedenfalls konnte Isaac bei schwerer Leberschädigung durch Phosphorvergiftung keine Störung des oxydativen Abbaues niedriger Fettsäuren feststellen.

Das stimmt mit den klinischen Erfahrungen überein, denen zufolge Acetonkörper selbst bei akuter gelber Leberatrophie nur in Mengen auftreten, die als Folge von Inanition sich zwanglos erklären lassen (Feigl). Wir können daher der Auffassung von Labbé, der in Acidosis bei Leberkrankheiten bereits den Ausdruck einer Leberinsuffizienz sieht, nicht zustimmen; wenigstens haben wir bei hepatischen Affektionen nie Acetonurie beobachtet, die über das durch die darniederliegende Ernährung bedingte Maß hinausgeht.

Damit soll das Bestehen einer gewissen Acidosis bei Leberkranken nicht in Abrede gestellt werden; sicher ist diese aber nur zu einem geringen Teile durch verminderten Abbau niederer Fettsäuren bedingt; vorher war schon bei der Besprechung der erhöhten Ammoniakausscheidung und der Aminacidurie

davon die Rede. Durch Bestimmung der Alkalireserve des Blutes ließ sich eine Verminderung derselben bei Leberkrankheiten nachweisen (Busa, Giovanni, Adler u. a.). Ein Parallelismus zwischen dem Grade der Hypokapnie und dem Grade der Leberschädigung konnte nicht festgestellt werden. Auch erlaubte die Bestimmung der Alkalireserve keinen Schluß hinsichtlich der Prognose (Adler).

Als klinisches Symptom einer Störung des Fettstoffwechsels spielt nur die Lipämie eine Rolle. Von der cholämischen Hypercholesterinämie war bereits die Rede. Bei Ikterus findet sich aber auch eine Vermehrung des Gesamtfettes (Bürger u. a.). Die Lipämie ist latent, da die Trübung des Serums durch Hämokonien ausbleibt, wahrscheinlich infolge der Anwesenheit der Gallensäuren im Blute (Bürger u. a.). Auch bei Lebercirrhose findet sich hochgradige Lipämie (Feigl).

Die Befunde von Lipämie bei nicht mit Ikterus einhergehenden Krankheiten sind wechselnd. Neben der Gallenstauung scheint auch Schädigung des Leberparenchyms, dem wahrscheinlich eine regulierende Rolle im Fettstoffwechsel zukommt, von Bedeutung zu sein (Joel).

Das von Lemierre, Brulé und Weil bei Ikterus beobachtete Ausbleiben der Verdauungslipämie, kenntlich an dem Auftreten von feinsten Fetttröpfchen (Hämokonien) im Blute, beruht zum Teil auf Störungen der Fettresorption. Bei komplettem Choledochusverschluß fehlen die Hämokonien gänzlich (Borchardt, Glaser und Buschmann u. a.).

Das Verhalten der Serumlipase bei Leberkranken wurde vor längerer Zeit schon von Whipple untersucht. Er fand bei diesen Patienten stets eine Vermehrung des fettspaltenden Fermentes des Blutes. Neuerdings haben Rona und seine Mitarbeiter festgestellt, daß die Leberlipase sich von Lipasen anderer Herkunft durch ihre Resistenz gegen Chinin unterscheidet. Im Serum von Ikterischen wiesen sie chininfeste Lipase nach. Diese wird dann immer gefunden, wenn Gallenbestandteile im Blute kreisen (Petow und Schreiber).

Störungen der Leberfunktion in bezug auf den Wasserstoffwechsel.

Die Leber vermag in ähnlicher Weise wie die Niere die Zusammensetzung der Blutflüssigkeit zu regulieren. Über die Art und Weise, wie die Leber in den Wasserstoffwechsel eingreift, haben Untersuchungen der letzten Zeit Aufklärung gebracht. Es besteht in den Lebervenen eine muskulöse Sperrvorrichtung, die bei Wasserzufuhr in Tätigkeit tritt und das von den Pfortaderästen kommende Blut unter höheren Druck setzt, wodurch die Abgabe von Blutwasser und Lymphe erleichtert wird. Dadurch kann die Blutkonzentration konstant erhalten bleiben (Areiy und Simonds, Jaffee, Pick und Wagner, Lamson und Roka u. a.). Ausschaltung der Leber nach Eck hat Hydrämie zur Folge. Pick hat die pharmakologische Beeinflussung dieses Sperrmechanismus, die in Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem steht, eingehend untersucht. Wahrscheinlich wird der Wasserhaushalt nicht nur auf diesem mechanischen Wege von der Leber aus reguliert, sondern außerdem noch durch ein von dieser geliefertes, die Diurese förderndes Hormon (Molitor und Pick, Pick und Wagner). Ausfall oder Schädigung der Leberfunktion hat Hemmung der Diurese zur Folge.

Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen, auf die hier nur andeutungsweise eingegangen werden konnte, werden durch klinische Beobachtungen gestützt. Gilbert und Lereboullet beschrieben schon 1901 schlechte Diurese bei Leberkranken. A. Adler, der ebenfalls bei Leberkrankheiten mit und ohne Ikterus eine schlechte Wasserabgabe durch die Nieren beobachtete, ist dieser Erscheinung weiter nachgegangen. Bei Anstellung des Wasserversuches ergaben sich bei schweren Erkrankungen der Leber Störungen der Wasserausscheidung, die bei Besserung des Zustandes wieder normale Formen annahm. Die Schädigung der Leber muß aber höhere Grade erreichen, ehe sich Störungen der Wasserausscheidung zeigen. Nach intravenöser Infusion von 1 Liter Normosallösung bekommen Leberkranke eine 3—4 Stunden dauernde Hydrämie; bei Stauungsikterus und hämolytischem Ikterus klingt die Hydrämie, wie beim Gesunden, in einer Stunde ab oder kommt überhaupt nicht zur Ausbildung (Landau und Pap). Wie Politzer und Stolz zeigten, ist der Gewichtsverlust nach Novasurolinjektion bei Ikteruskranken 2—3 mal so stark wie bei Gesunden, was ebenfalls auf Wasserretention infolge der Lebererkrankung bezogen wird. Auch die interessante Beobachtung von Meyer-Bisch, der bei Leberkrankheiten und auch bei Gesunden nach Verabfolgung von 100 g Lävulose eine Eindickung des Blutes feststellte, steht wohl mit der wasserregulierenden Tätigkeit der Leber im Zusammenhang.

E. Störungen der entgiftenden Funktion der Leber.

Der Leber wird bekanntlich auch eine entgiftende Wirkung zugeschrieben. Diese Funktion der Leber soll vorwiegend die Unschädlichmachung giftiger Produkte der Darmfäulnis oder die Verarbeitung bei der Verdauung entstehender toxischer Substanzen betreffen. Die Bindung solcher Körper, besonders an Glykuronsäure und Schwefelsäure, ist in diesem Sinne als entgiftende Tätigkeit der Leber aufzufassen. Darüber hinaus hat diese aber offenbar auch die Fähigkeit, die Wirkung vieler anderer Gifte z. B. von Alkaloiden abzuschwächen, und ihre ausgesprochene Organotropie manchen Schwermetallen gegenüber muß wohl ebenfalls als entgiftende Funktion gedeutet werden. Aber auch Gifte bakteriellen oder parasitären Ursprungs scheinen in der Leber unschädlich gemacht werden zu können.

Man hat bisher hauptsächlich die ersterwähnten chemischen Entgiftungsvorgänge genauer studiert und nach Verabfolgung von Substanzen, die in der Leber zwecks Entgiftung mit bestimmten Körpern gepaart werden, aus dem Umfang dieser Paarung Rückschlüsse auf etwaige Störungen dieses Entgiftungsvorganges zu machen gesucht.

Einen schon unter physiologischen Verhältnissen sehr wichtigen Entgiftungsprozeß in der Leber stellt die Paarung der bei der Darmfäulnis entstehenden Produkte, vor allem des Scatols und Indols dar. Diese werden oxydiert und dann wie Phenol an Schwefelsäure oder Glykuronsäure gebunden und als sog. gepaarte und dadurch entgiftete Verbindungen ausgeschieden (Baumann, Embden und Gläßner). Bei der Bildung der Ätherschwefelsäuren oder der gepaarten Glucuronsäuren kommt wohl in erster Linie die Leber in Betracht, wenn auch an anderen Stellen des Körpers solche Synthesen erfolgen können.

Abgesehen von den erwähnten Substanzen werden auch andere Stoffe auf diese Weise entgiftet, z. B. Campher, Menthol und Guajacol.

v. Steyskal und Grünwald haben im Jahre 1909 die nach Campherdarreichung auftretende Campherglykuronsäureausscheidung unter genauer Berücksichtigung quantitativer Beziehungen für die Funktionsprüfung zu verwerten gesucht. Sie fanden, daß nach Aufnahme von 3 g Campher per os in den ersten 24 Stunden von Gesunden 5—6 g Campherglykuronsäure eliminiert werden. Bei Icterus catarrhalis und Lebercirrhose kam dagegen oft weniger als $^1/_3$ dieser Menge im Harn wieder zum Vorschein. In den letzten Jahren wurde besonders von Chiray und Caille diese Methode zur Prüfung der Leberfunktion sehr empfohlen. Bei Kindern, deren Leber hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Synthese gegenüber der von Erwachsenen an und für sich etwas geringer ist, fanden Hecht und Nobel im Gefolge von Leberstörungen eine Herabsetzung dieser synthetischen Leistung. Andere Autoren (Frey, Schmid u. a.) sahen aber keine großen Unterschiede bei Gesunden und Leberkranken hinsichtlich der Glucuronsäureausscheidung. Schmid hat den Campher durch Menthol ersetzt und auch dabei festgestellt, daß die Glucuronsäureausscheidung selbst bei schweren Leberkranken in quantitativ der gleichen Weise wie bei Gesunden erfolgt, manchmal jedoch unter Verlangsamung der Ausscheidungsdauer. Auch Händel fand neuerdings mittels einer verbesserten Methode der Glykuronsäurebestimmung die Campherglykuronsäurepaarung bei den meisten Leberkranken unverändert gegenüber der Norm; nur bei einigen Fällen von Ikterus und Cirrhose war sie herabgesetzt.

Die Bildung von Ätherschwefelsäure wurde von Pelkan und Whipple am Tiere nach Verabfolgung von p-Kresol untersucht und bei schwerer experimenteller Leberschädigung eine sehr starke Verminderung der Ätherschwefelsäurebildung gefunden, woraus zu schließen ist, daß die Paarung der Phenole ausschließlich eine Funktion der Leber ist. Da p-Kresol oder Phenol wegen seiner Giftigkeit beim Menschen zur Prüfung der Leberfunktion nicht verwendbar ist, wurde von Händel ein weniger giftiger Körper, das Guajacol gewählt, das sich infolge des Vorhandenseins einer freien Hydroxylgruppe wie ein einwertiges Phenol verhält. Nach Verabfolgung dieses Körpers zeigte sich bei den verschiedensten Erkrankungen der Leber eine Herabsetzung der Guajacolschwefelsäuresynthese, und zwar am stärksten (bis zum völligen Fehlen) bei Leberatrophie, in geringerem Maße bei Icterus catarrhalis und Lebercirrhose; ungestört verlief die Reaktion bei Stauungsikterus, Stauungsleber und Lebercarcinom.

Die Prüfung des Umfanges der Hippursäuresynthese nach Verabfolgung von Benzoesäure wurde bisher nur bei Tieren vorgenommen, wobei lebergeschädigte Hunde eine verminderte Hippursäurebildung zeigten (Delprat und Whipple).

Ganz neuerdings haben Mann und Magath bei Hunden nach totaler Leberentfernung die Geschwindigkeit der Phenolkuppelung nach dem Verfahren von Pelkan und Whipple geprüft. Ihre Ergebnisse sind insofern eindeutig, als sie Unterschiede vor und nach der Leberexstirpation nicht fanden. Wenn schon bei dieser klaren Versuchsanordnung die entgiftende Tätigkeit der Leber nicht erwiesen werden konnte, sind die wechselnden Ergebnisse beim Menschen begreiflich.

Oben wurde erwähnt, daß der Leber auch eine Rolle bei der Unschädlichmachung zahlreicher anderer Gifte zugeschrieben wird. Über die Beeinflussung dieser Vorgänge durch Funktionsstörungen der Leber ist noch wenig Sicheres bekannt, ebenso wie über das Verhalten der Antikörperbildung bei geschädigter Leber. Hinsichtlich des letzteren Punktes sei besonders auf die Arbeiten Rosenthals und seiner Mitarbeiter über die trypanoziden Substanzen des Serums bei Leberinsuffizienz hingewiesen.

Schlußbemerkungen.

Im vorstehenden wurden die Störungen einzelner Partialfunktionen der Leber, wie sie bei Erkrankungen derselben in Erscheinung treten, systematisch besprochen. Für die Klinik wäre es von Interesse zu wissen, wieweit bei bestimmten Krankheitszuständen die Störungen einzelner Funktionen zu einer komplexen Störung zusammentreten. Man ist dieser Frage nachgegangen, indem man in einzelnen Fällen mehrere der heute zur Verfügung stehenden Funktionsprüfungen angewandt hat. Die Ergebnisse zeigen, daß zwar alle prüfbaren Funktionen gleichzeitig nicht immer in gleichem Maße gestört sind, aber bei ausgesprochenen Erkrankungen doch meist alle der Prüfung zugängliche Funktionen eine Beeinträchtigung erfahren haben.

Wir gewinnen dadurch zwar einen Überblick über den Umfang der funktionellen Gesamtschädigung, wesentliche prognostische Feststellungen können aber daraus im allgemeinen nicht abgeleitet werden, etwa wie es bei der Niere durch den Wasser- und Konzentrationsversuch möglich ist. Die drohende absolute Leberinsuffizienz, die zum Koma führt, vermögen wir — wenn wir von der akuten gelben Leberatrophie absehen — mit Hilfe der Funktionsprüfung meist nicht im voraus zu erkennen. Bei schweren Lebercirrhosen oder in manchen Fällen von Stauungsikterus kann ihr Eintritt ganz plötzlich erfolgen[1]). Wahrscheinlich bedingen den Eintritt des Leberkomas besondere Gifte mit starker Affinität zum Zentralnervensystem, deren Wirkung deletärer ist als die im allgemeinen relativ geringen, mit unseren Methoden feststellbaren Funktionsausfälle. Es könnte sich dabei um Gifte anaphylaktischer Natur handeln, die z. B. Magnus-Alsleben auch als Ursache gewisser Vergiftungserscheinungen bei Hunden mit Eckscher Fistel ansieht. An derartige Gifte (Amine) denkt auch Lichtwitz bei der Urämie. Ebensowenig

---

[1]) Im Anschluß an Operationen, bes. der Leber und der Gallenwege tritt gelegentlich das auch als Hepatargie bezeichnete Bild der relativen (Somnolenz, hohe Pulsfrequenz, ungenügende Erholung vom operativen „Chok") oder der absoluten, zum Tode führenden Leberinsuffizienz auf (Balkhausen, Laqua, Küttner, Ritter u. a.). Wenn es auch nach dem oben Gesagten bisher noch nicht mit Sicherheit möglich ist, auf Grund der verschiedenen Funktionsprüfungen ein Urteil über die allgemeine Widerstandsfähigkeit der Leber zu gewinnen, so sollte man doch seitens der Chirurgen Funktionsprüfungen größere Aufmerksamkeit schenken, eine Forderung, die auch Ritter erhebt. Besonders die Unterscheidung zwischen mechanischem Stauungsikterus irgend welcher Provenienz und den durch direkte Zellschädigung verursachten Ikterusformen scheint mir in chirurgischer Hinsicht von großer Bedeutung, da Kranke der letzteren Art häufig gegen Narkose äußerst empfindlich sind. Gerade die klinische Differenzierung zwischen einfachem Okklusionsikterus und hepatischem Ikterus bereitet relativ geringe Schwierigkeiten. Hinsichtlich der allgemeinen Bedeutung der Leberfunktionsprüfung für die Chirurgie sei auf die eingehende Arbeit von A. Ritter verwiesen.

wie bei dieser kann bei der Leberinsuffizienz ein bestimmter Stoff für das Auftreten des Symptomkomplexes verantwortlich gemacht werden, weder Gallensäuren noch das Cholesterin, noch Ammoniak und Aminosäuren oder das völlige Sistieren lebenswichtiger Stoffwechselvorgänge, die offenbar auch bei schwerster Schädigung des Organs infolge des dauernden regenerativen Umbaues bis zum Lebensende mit Zähigkeit aufrechterhalten werden. Daher werden auch eindeutige, auf Versagen bestimmter Stoffwechselprozesse zurückzuführende Erscheinungen, wie das Aufhören der Kohlenhydratsynthese bei Phosphorvergiftung klinisch nicht beobachtet.

Brauchbarer erweist sich die Funktionsprüfung für differentialdiagnostische Zwecke. Die Prüfung einer bestimmten Partialfunktion, etwa der Kohlenhydrattoleranz bei den verschiedenen Erkrankungen, gestattet häufig Abgrenzung klinisch ähnlicher Bilder. So ist es möglich, durch Verfolgung der glykämischen Kurve nach Lävulose oder aus der Stärke der Galaktosurie in einer großen Zahl der Fälle den Stauungsikterus von der infolge Leberzellschädigung entstandenen Gelbsucht zu unterscheiden.

Die funktionellen Methoden leisten aber auch sehr wertvolle Dienste hinsichtlich der Erkennung latenter Störungen der Lebertätigkeit. In der Bilirubinbestimmung im Blute sowie im Nachweis des Urobilinogens bzw. Urobilins im Harne stehen Methoden zur Verfügung, die nicht nur die Anfangsstadien eigentlicher Leberkrankheiten zu erkennen gestatten, sondern auch bei anderen Erkrankungen eine Mitbeteiligung der Leber sicherstellen. Auch hier können die anderen Verfahren unterstützend eingreifen.

VIII. Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz.

Methoden und Ergebnisse.

Von

Hans Simmel-Jena.

Mit 5 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

1. Acél: Biochem. Zeitschr. Bd. 95, S. 211. 1919.
2. — Naturw. Ges. Budapest 14. II. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922. S. 809.
3. — und Spitzer: Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 1115.
4. Aiello: Biochem. Zeitschr. Bd. 124, S. 100. 1921.
5. Allan und Leinbach: Journ. of the Americ. med. assoc. 7. IV. 1917. Ref. Fol. haemat. Bd. 20.
6. Allers: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Ref. 4. 1912; 6. 1913.
7. Ariola: Riforma med. 39. 1923; 15, 337. Ref. Kongr. Zentralbl. Bd. 28.
8. Arrhenius und Bubanovic: Meddelanden Nobelinstitut 2, 32. 1913.
9. — und Madsen: Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 44, S. 7. 1903.
10. Aschner, B.: Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien, 16. XI. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1923.
11. Aschenheim, E.: Fol. haematol. Bd. 11, 1. S. 1. 1911.
12. Ashby, W.: Americ. journ. of physiol. Vol. 68, p. 139, 150, 585, 611. 1924.
13. Auburtin und Chabanier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris. Vol. 78, p. 144. Ref. Fol. haematol. Bd. 21.
14. Ballif et Marza: Compt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris. Tome 88, p. 542. 1923. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 31.
15. Barkan, G.: Klin. Wochenschr. 1923. S. 929.
16. Bauer, J. und B. Aschner: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 130, S. 172. 1919.
17. Becher, F. und R. Müller: Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therapie. Bd. 25, S. 385. 1921.
18. Beck: Tagung südwestdtsch. Kinderärzte 1924. Ref. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 75, S. 76.
19. Beckmann: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126, S. 305. 1918.
20. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 130, S. 301. 1919.
21. Bernard, Debré et Porak: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tome 29. 1913. Ref. Kongr. Zentralbl. Bd. 7.
22. Besançon und Labbé: Traité d'hématologie. Paris 1904.
23. Bettmann: Münch. med. Wochenschr. 1900. S. 791.
24. Beumer: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 35, S. 298. 1923.
25. Beutler: Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 459.
26. Biagi: Lo Sperimentale. 4. 1907. Ref. Fol. haematol. Bd. 7.
27. Biffis: Gazetta degli ospedali 32. Ref. Fol. haematol. Bd. 13.
28. Bishop: Arch. of internal med. Vol. 14, p. 388. 1914.
29. Bittorf: Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1914. S. 659.
30. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126. 1918.
31. Bleidorn und von Bonin: Strahlentherapie 1921. S. 549.
32. Bolt und Heeres: Biochem. Journ. Bd. 16, 6, S. 754. 1922. Ref. Kongr.-Zentralbl. 28.
33. Bonnano, G.: Fol. haematol. Bd. 7, S. 117. 1919.
34. Borchers: Inaug.-Diss. Berlin 1922. Ref. Fol. haematol. Bd. 22.
35. Box: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 6, 1, p. 8. 1912.
36. Brieger, E.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 397. 1920.
37. Brinkman und van Dam: Biochem. Zeitschr. Bd. 108, S. 35, 52, 61. 1920.
38. Brissaud und Bauer: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris. Vol. 62. 1907. p. 1068.
39. Brooks: Journ. of general physiol. Vol. 4, p. 347. 1922. Ref. Kolloidzeitschr. Bd. 30.
40. Brugsch und Pappenheim: Kraus-Brugsch Bd. 8. 1920.
41. Brulé, Marcel: Thèse de Paris 1909.
42. Buckman und Mc. Naughter: Journ. of med. research. Vol. 44. p. 61. 1923.
43. Cathala und Daunay: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 64. Paris 1908.
44. Chalier, J. F.: Thèse de Lyon 1909 (Franz. Lit.!).
45. — Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1911. p. 908.
46. — und Charlet: Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1911. p. 728.
47. Chanel, L.: Thèse de Lyon. 1880.
48. Charlton, W.: Inaug.-Diss. Berlin 1916.

49. Chauffard: Semaine méd. 1907. p. 25.
50. – Semaine méd. 1907. p. 551, 587.
50a. – Bull. méd. Tome 26. 1912. Ref. Kongr. Zentralbl. Bd. 4.
51. – Guy Laroche et Grigaut: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 70. Paris 1911.
52. – Troisier und Girard: Rev. des hôpit. 1912. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 2.
53. Chevalier und Tourkine: Fol. haematol. Bd. 19 (Orig.). 1915.
54. Choroschilow: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 64. 1907.
55. Claus und Kalberlah: Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 1471.]
56. Cohnreich, E.: Fol. haematol. Bd. 16 (Orig.). S. 307. 1913.
57. Costa und Fayet: Rev. de pathol. comp. 1912. Ref. Fol. haematol. Bd. 13.
58. Czerna und Liebmann: Klin. Wochenschr. 1923. S. 2122.
59. Curschmann: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87. 1919.
60. – Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 39. 1923.
61. Daumann und Pappenheim: Fol. haematol. Bd. 18, S. 241. 1914.
61a. Dienes: Biochem. Zeitschr. Bd. 33, S. 268 1911.
62. Dawson: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 7, 5, p. 101. 1914.
62a. Dörle und Sperling: Klin. Wochenschr. 1924. S. 1530.
63. Doerr: Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 1, S. 257. 1914.
64. Downs and Eddy: Americ. journ. of physiol. Vol. 51, p. 279. 1920 und Vol. 62, p. 242. 1922.
65. Dresbach: Sciene 19. 1904; 21. 1905.
65a. Ege: Biochem. Zeitschr. Bd. 130, S. 136. 1922.
66. Ehni et Alexieff: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris Tome 64, p. 1101. 1908.
67. Eppinger, H.: Die hepato-lienalen Erkrankungen 1920 und Kraus-Brugsch, VI. 2. III. 1923.
68. Feldmann and Lawson: Lancet. Vol. 2, p. 113. 1924.
69. Ferrand et Robert: Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris 1910. p. 274. (Zit. nach Ibrahim: Handb. d. Geburtshilfe. Bd. 3. 1920.)
70. Feuillé: Cpt. rend des séances de la soc. de biol. Tome 65, p. 686. 1908.
71. Fici: Folia medic. 1920. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 19.
72. Fiessinger: Congrès de méd. de Lyon 1911. Ref. Fol. haematol. Bd. 13, S. 2.
73. Fischer, A. W.: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 173.
74. Földes: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 268. 1924.
75. Fournier et Joltrain: Presse méd. 1913. p. 162.
76. Frank: Verhandl. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1922.
77. Frenkel-Tissot: Schweiz. med. Wochenschr. 1921. S. 509.
78. Frey, E.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 223. 1920.
79. Freymann, G.: Klin. Wochenschr. 1922. 2229.
80. Gaisböck, F.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 413. 1913.
81. Gänßlen: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, S. 210. 1922.
82. Gargiulo, G.: Il Tommasi. Vol. 7, p. 368. 1912. Ref. Kongr.-Zentralbl. 4.
83. Gerhardt: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31. 1919.
84. Gerter, E.: Nederlandsch. maandschr. f. Kindergeneesk. Vol. 2, p. 583. 1913. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 8.
85. Gilbert und Chabrol: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris. Tome 70, p. 416. 1911.
86. – – Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Ibid. 1911. p. 733.
87. Gilford, H.: Lancet. Vol. 1, p. 64. 1923.
88. Gollwitzer-Meier, Kl.: Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 923.
89. Götzky und Isaac: Fol. haematol. Bd. 17. 1913.
90. Graf, P.: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 130, S. 462. 1914.
91. Greco: La Pediatria. 1909. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 70.
92. Green, R. G.: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, p. 291. 1923. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 31.

93. Greenthal and O'Donnel: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 22, p. 217. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 23.
94. Grote: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 86, S. 266. 1918.
95. Guizetti: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 52, S. 15. 1912.
96. Gunn: Brit. med. journ. Vol. 2, p. 145. 1908.
97. — and Feltham: Brit. med. journ. Vol. 1, p. 143. 1911.
98. Gutzeit, K.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 30. 1923.
99. Guy-Laroche: Nach Troisier und Richet. Nr. 285.
100. Hamburger, J. H.: Kgl. Akademie Amsterdam, 29. XII. 1883 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. S. 466. 1886.
101. — Osmot. Druck und Ionenlehre. Bd. 1, S. 359. 1902.
102. — Biochem. Zeitschr. Bd. 129, S. 163. 1922.
103. — Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. Bd. 4, 3, H. 2, S. 263.
104. Handovsky, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 412. 1912.
105. Hattesen: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 37, H. 3.
106. Hattori, K.: Biochem. Zeitschr. Bd. 119, S. 44. 1921.
107. Hayem: Arch. de physiol. 1879. S. 253.
108. Hegler: Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 2724.
109. Heinz, R.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 122, S. 112. 1890.
110. — Handb. d. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 1, 1, S. 340. 1905.
111. Helwig, O.: Zeitschr. f. Balneologie. Bd. 5. 1912.
112. — und T. Müller: Zeitschr. f. Balneologie. 6. 1913.
113. Herrnheiser: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 130. 1919.
114. Hertz und Sterling: Über chronisch-hämolytischen Ikterus. Warschau 1912. Ref. Fol. haematol. Bd. 14, S. 2.
115. Herzfeld, E.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78, S. 476. 1913.
116. Hirschfeld, Hans: Kraus-Brugsch Bd. 8. 1920.
117. Höber, R.: Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1922 und Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 1914.
118. Hofmeier, M.: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 8. 1882.
119. Holland: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, S. 72. 1919.
120. Holler, G.: Ibidem. Bd. 81. 1915.
121. Huber: Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 681.
122. Huck und Bigalow: John Hopkins Hosp. Bull. Vol. 34, p. 390. 1923.
123. Hurst: Brit. med. journ. Vol. 1, p. 93. 1924.
124. Huyghebaert: Cpt. rend. soc. belge biol. Tome 2, p. 73. 1923. Ref. Physiol. Abstracts 8.
125. Hynek: Casopis lekaru ceskych. 1906. S. 1029. Ref. Schmidts Jahrb. S. 294.
126. Jacobi, W.: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1924. Bd. 71, S. 228.
127. Jacobsen, H.: Ugeskrift f. laeger. Vol. 85, p. 523. 1923. Ref. Kongr.-Zentralblatt 31.
128. Jakuschewsky: Russ. med. Rundschau 1904. Ref. Fol. haematol. Bd. 2.
129. Janowski: s. Lang Nr. 148.
130. Jarisch: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 192, S. 255. 1921.
131. Jodlbauer und Haffner: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 179. 1920.
132. Iscovesco und Salignat: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 63, p. 778. 1907.
133. Kahn, Fr.: Med. Ges. Kiel, 16. I. 1913. Ref. Fol. haematol. Bd. 14, S. 2.
134. Kai, T.: Journ. Fukuoka medic. Coll. 1923. p. 16. Ref. Fol. haematol. Bd. 22.
135. Kaneko, R.: Über die pathol. Anatomie der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. Ref. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 143.
136. Katzenelbogen, S.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de therapie. Tome 26. 1922. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 26.
137. Mc Kelvie und Rosenbloom: Biochem. Zeitschr. Bd. 68, S. 78. 1915.
138. Key: Arch. of intern. med. Vol. 28, p. 511. 1921.
139. Kleinschmidt, H.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 84, S. 258. 1916.
139a. Knoepfelmacher: Wien. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 45.
140. Koltze, E.: Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therap. Bd. 24, S. 217. 1920.

141. König, L.: Klin. Wochenschr. 1924. S. 1584.
142. Kozitschek, H.: Wien. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. 1923. H. 1.
143. v. Krannhals: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 81, S. 596. 1904.
144. Krumbhaar: Medic. Record. 1914. S. 1106.
145. — and Musser: Journ. of med. research. Vol. 42, p. 105. 1921. Ref. Fol. haematol. 22.
146. — — Arch. intern. med. Vol. 31, p. 686. 1923.
147. Landois: Lehrbuch der Physiologie. 5. Aufl. 1887.
147a. Lapicque und Vast: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris Vol. 51, p. 366. 1899.
148. Lang: Zeitschr. f. klin. Med. 1902.
148a. Lesage, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris Vol. 52, p. 719. 1900.
149. Leschke: Med. Klinik 1922. Nr. 28.
150. Levine, B. S.: Journ. of nerv. and ment. diseas. Vol. 57, p. 231. 1923. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 31.
151. Levy, W.: Arch. of pediatr. Vol. 39. 1922. Ref. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 14.
152. Lewin, C.: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. H. 9.
153. Lichtwitz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, S. 545. 1912.
154. Liebermann und Fillinger: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. S. 462.
155. v. Limbeck: Grundriß einer klinischen Pathologie des Bluts. 1896.
156. Lindbom: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 79. 1914.
157. Loeper: Progrès méd. Tome 47. 1920. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 14.
158. Lommel, F.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 144. 1913.
159. Lüdin, M.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 84, S. 460. 1917.
160. Lüdke, H.: Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 1098 u. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 103.
161. Malassez, L.: Thèse de Paris 1873.
162. — Mém. de la soc. de biol. Paris 1873. p. 125.
163. Maliwa: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 154.
164. Marcandier: Sociét. de pathol. exotique 11. X. 1916. Ref. Fol. haematol. Bd. 21.
165. Mason: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 1318. 1922.
166. May, E.: Thèse de Paris 1913.
166a. — Presse méd. 1918. p. 156. Ref. Fol. haematol. Bd. 21.
167. Mayer, Konrad: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 171. 1922.
168. Mensi: La pediatria. 1909. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 70.
169. Meulengracht: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, S. 33. 1921.
169a. — Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus. 1922.
170. Meyer, Erich: Kraus-Brugsch, Bd. 8. 1920.
171. Miculicich: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24, S. 523. 1911.
172. Minkowski: Verhandlg. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1900.
173. Minot und Buckman: Transact. of the Assoc. of americ. phys. Vol. 38, p. 269. 1923.
174. Morano: Clinica medica ital. 162. 1902. Ref. Virchows Jahresber. 1902.
175. Morawitz: Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 787.
176. — und Pratt: Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 35.
177. Morize: Thèse de Paris 1911.
178. Moss, W. L.: Johns Hopkins Hosp. Bull. 1911. p. 238.
179. Mosse, M.: Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 685.
180. — Ibidem. S. 2089.
181. — Kraus-Brugsch, Bd. 8. 1920.
182. — Pathologie und Therapie des hämolytischen Ikterus. 1921.
183. Mosso: Arch. ital. de biol. Vol. 8, p. 257. 1887.
184. Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1922. 4. Aufl.
185. Naunyn: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31, S. 537. 1919.
186. Neilson und Wheelon: Jorn. of laborat. a. clir. med. Vol. 6. 1921. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 20.
187. Nettes, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris. Tome 81, p. 43. Ref. Fol. haematol. Bd. 20.
188. Nolf: Ibidem. Tome 70, p. 416. 1911.

189. Nonnenbruch: Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1343.
190. Olmer und Raybaud: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, p. 1310. Paris 1923. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 31.
190a. Opitz und Zweig: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 107, S. 155. 1924.
191. Orbán, R.: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. S. 2079.
192. Osterhout, W. I. V.: Journ. of general physiol. Vol. 1, p. 405. 1919; Vol. 4, p. 275. 1922. Ref. Kolloidzeitschr. 30.
193. Ottiker, F.: Fol. haematol. Bd. 18, 1, S. 117. 1914.
194. Paltauf: Handbuch der allgemeinen Pathologie (Krehl-Marchand). Bd. 2, 1, S. 83. 1912.
195. Panton, Maitland-Jones und Riddoch: Lancet. 15. III. 1924.
196. Pappenheim: Kraus-Brugsch, Bd. 8. 1920.
197. Paris und Salomon: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris 1903. p. 284.
198. Parisot und Heully: Soc. méd. de Nancy 26. 4. 1911. Ref. Fol. haematol. Bd. 13. 2.
199. Parodi, O.: Pathologica. Vol. 16, p. 147. 1924. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 35.
200. Paschkis: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 7, S. 415.
201. Pasteur, Vallery-Radot u. L'Héritier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris. Tome 82, p. 195. Ref. Fol. haemat. Bd. 20.
202. Paul, S.: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74, S. 38. 1924.
203. Payan, L.: Cpt. rend, des séances de la soc. de biol. Tome 89, p. 328. Paris 1923.
204. Pearce, R. M. and M. M. Peet: Journ. of exp. med. Vol. 18, p. 494. 1913. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 8.
205. Péhu, Chalier und Contamin: Lyon méd. Tome 129. 1920. Ref. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 9.
206. Pel, L.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, S. 239. 1912.
207. — Ibidem. 1912. S. 592.
208. Pepper and Peet: Arch. of internal med. Vol. 12, p. 81. 1903.
209. Péterfi, T.: Handbuch der mikrobiologischen Technik. Bd. 3, S. 2471. 1924.
210. Pickering, Sp. U.: Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft 1892. S. 1314. 1893. S. 1221.
211. Pipemo: Il Policlinico. Vol. 9, p. 7. Ref. Fol. haematol. Bd. 2.
212. Pollitzer, Haumeder und Schablin: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2. 1921. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 19.
213. Ponder, E.: Proc. of the roy. soc. of med. Serie B. Vol. 94, p. 102. 1922.
213a. — Quart. journ. of experim. physiol. Vol. 24, p. 25. 1924.
214. Port, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 307. 1912.
215. Poynton und Lukis: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 6, 1, p. 5. 1912.
216. Raphael, Th. und F. C. Potter: Americ. journ. of psychiatry. Vol. 2, 3, p. 409. 1923.
217. Reicher, F.: Schweiz. med. Wochenschr. 1921. S. 481.
218. Rénon und Ch. Richet fils: Gaz. des hôp. civ. et milit. 1912. p. 1287.
219. v. Rhoden, K.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 21, H. 3. 1920.
220. Ribièrre, P.: Thése de Paris 1903.
221. Ribièrre: Fol. haematol. Bd. 2. S. 153. 1905.
222. Rist und Ribadeau-Dumas: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 55, p. 1519. Paris 1903.
223. Robertson, H.: Arch. of internal med. Vol. 16. 1915.
224. — und P. Rous: Proc. of the roy. soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, 1, p. 37. 1922. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 28.
225. Rohonyi (und Lorant): Kolloidchemische Beihefte. Bd. 8, S. 337, 377, 391. 1916.
226. Rona und Takahashi: Biochem. Zeitschr. Bd. 37, S. 336. 1911.
227. Roncato, A.: Arch. di scienze biol. Vol. 5, p. 44. 1923. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 34.
228. Rosenbloom und Mc Kelvie: Interstate medic. Journ. 1915. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. 1921.
228a. Rosenthal, F.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132. 1920.
228b. Rosenthal: Verh. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1920. S. 391.
229. Rosin, H.: Kraus-Brugsch, Bd. 8. 1920.
230. Roth, O.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, S. 137. 1912.

231. de Rudder: Münch. Ges. f. Kinderheilk. 27. 3. 1924. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 766.
231a. Rusznyák: Biochem. Zeitschr. Bd. 36, S. 394. 1911.
232. — und Barát: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3. S. 429. 1922. Ref. Klin. Wochenschrift. 1922.
233. Rywosch: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 116, S. 229. 1907.
234. Sabrazès und Leuret: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 64, p. 423. Paris 1908.
235. Sacquépée: Bull. et mém. de la soc. med. des hôp. de Paris 23. 10. 1908. Ref. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1908.
236. Sahli: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. Bd. 2, 1. 6. Aufl. 1914.
237. Sandaya: Inaug.-Diss. Göttingen 1912.
238. Saenger, E.: Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 712.
238a. Sattler, J.: Fol. haematol. Bd. 9, 1, S. 216. 1910.
239. Sauer, H.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32, H. 5.
240. Schiff und Eliasberg: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25. 1923.
241. — und Färber: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 97. 1922.
242. Schlecht: Kiel. med. Ges. 16. 1. 1913. Ref. Fol. haematol. Bd. 14.
243. Schmidt-Nielsen, S.: Mitt. Finsens Lichtinstit. Bd. 10, S. 123. 1906. Ref. Hausmann, Strahlentherapie Bd. 9.
244. Schmidlechner, K.: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 3, S. 217. 1905.
245. Schmincke: Münch. med. Wochenschr. 1916. H. 28.
246. Schultz, W. und Charlton: Ibidem. 1916. S. 631.
247. Schüpbach, A.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 25, S. 821. 1924.
248. Schustroff, L.: Fol. haematol. Bd. 28, S. 281. 1923.
249. Schustroff und Wlados: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92. 1921.
250. — — Fol. haematol. Bd. 29, H. 2. 1923.
251. Seyderhelm, R.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126, S. 95. 1918.
252. — Klin. Wochenschr. 1924. S. 568.
253. Sicard et Gutmann: Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris. Tome 28, p. 10. 1912. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 1.
254. Siebeck, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85, S. 214. 1920.
255. Siegenbeck van Heukelom, J.: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Vol. 2, p. 2191. 1916. Ref. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 14.
256. Simmel, H.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 252. 1923.
257. — Med. Ges. Jena, 26. VII. 1923. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1864.
258. — Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1924. S. 144.
259. — Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 1189.
260. — Fol. haematol. 1925 (im Druck).
261. — und E. Simmel-Rapp: Med. Klinik 1924. S. 76.
262. — und O. Einstein: Klin. Wochenschr. 1923. S. 1646.
263. Slingenberg, B.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 93. 1911.
264. Snapper, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 256, 266. 1912.
265. Springthorpe und Stirling: Lancet. Vol. 2, p. 1013. 1904.
266. Stedman, Th.: Medic. Record. Vol. 85, p. 940. 1914. Ref. Fol. haematol. Bd. 20.
267. v. Stejskal, K.: Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 661.
268. Strasser, U.: Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 541. 1923.
269. Strasser, A. und F. Neumann: Med. Klinik 1909. H. 34.
270. Strauß, H.: Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 1590.
271. Strisower und Goldschmidt: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 4. 1915. Ref. Fol. haematol. Bd. 17.
272. Strüver, W.: Inaug.-Diss. Marburg 1914.
273. Sutton and Cole: Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 8, 9, p. 589. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 31.
274. Sydenstricker, V. P.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 81, p. 113. 1923.
275. — Ibidem. Vol. 83, p. 12. 1924.
276. — Mulherin and Houseal: Americ. Journ. of dis. of childr. Vol. 26, p. 132. 1923.
277. Takagi, T.: Fol. haematol. Bd. 28, S. 96. 1923.

278. Takei, T.: Biochem. Zeitschr. Bd. 123, S. 104. 1921.
279. Teschendorf, W.: Fol. haematol. Bd. 28, S. 87. 1923.
280. Teissier und Duvoir: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris 1910. p. 68.
281. Thiele, H.: Inaug.-Diss. Berlin 1916.
282. Thursfield, H.: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 7, 5, p. 84. 1914.
283. Tixier, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 64, p. 43. 1908.
284. Toyoda: Fol. haematol. Bd. 29. 1923.
285. Troisier und Richet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 70, p. 318. Paris 1911.
286. v. Tschermak, A.: Allgem. Physiologie. Bd. 1. 1916.
287 Ubbels: Inaug.-Diss. Gießen 1901.
287a. Unger, A.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 5. 1912.
288. Urcelay, A.: Thése de Paris 1895.
289. Vaquez: Gaz. des hôp. civ. et milit. Tome 73, p. 966. 1900.
290. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 54, p. 975. 1902.
291. — und Laubry: Presse méd. 1903. p. 359.
292. — und Ribièrre: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 56, p. 565. 1904.
293. Veyrassat: Lyon méd. Tome 6. 1902 (zit. nach Nr. 291).
294. Vorschütz: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 10. 1924.
295. Wanner: Dtsch. Zeitschr. d. Chirurg. Bd. 116. 1912.
296. Weber, O.: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 23. 1922.
297. Weber, Parkes-: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 16, Nr. 2, p. 73. 1923. (Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 31.) u. Ibidem. Vol. 6. 1912.
298. Wexberg, W.: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 35, H. 1/2.
299. Whipham and Carson: Lancet. Vol. 2, p. 1194. 1914. Ref. Fol. haemat. Bd. 20.
300. Widal, Abrami und Brulé: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris. Tome 63, p. 348. 1907.
301. — — — Gaz. des hôp. civ. et milit. 1912. 1656.
302. — und Philibert: Ibidem. 1907. p. 1275.
303. — und Weißenbach: Ibidem. 1913. p. 1384.
304. Wynter, E.: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 6, 2, p. 33; 3, p. 80. 1912.
305. Zadek, J.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95. 1922.
306. — Med. Klinik. 1924. S. 78.
307. Zahn, K. A.: Monatsschr. f. Kinderheilk. 1922. H. 6.
308. Zanelli: Il Policlinico. 1912. p. 234. Ref. Fol. haematol. Bd. 14.
309. Zappa, P.: Pathologica. Vol. 13, p. 313. 1921.

I. Geschichtliche Vorbemerkung.

Untersuchungen über das Verhalten der Erythrocyten in einem hypotonischen Milieu und über ihre Widerstandsfähigkeit gegen dessen hämolysierende Wirkung sind nicht viel älter als die moderne morphologische Hämatologie. Als Wegweiser in dieser Richtung finden wir zunächst einzelne Beobachtungen darüber, daß Erythrocyten sich gegenüber der Einwirkung von Konservierungsmethoden nicht immer gleich verhalten. Malassez (161) bemerkte, daß in dem hypertonischen Gemisch von Salz- und Gummilösung (nach Potain), das er für die Erythrocytenzählung verwandte, die Erythrocyten verschiedener Individuen unterschiedliche Oberflächenveränderungen aufwiesen, die bei Bleivergiftung (162) einen charakteristischen Typus zeigten. Hayem (107) erwähnt Schwierigkeiten, in Blutausstrichen die Erythrocyten unbeschädigt zu fixieren, wenn es sich um das Blut von anämisch gemachten Fröschen und Molchen handelt. Die erste Arbeit über Hämolyse in hypotonischem Milieu ist die 1880 auf Anregung von Lépine-Lyon entstandene Dissertation von

Chanel (47)[1]. Chanel zählt die Erythrocyten in $2^1/_2$, $1^1/_4$ und $^5/_8$%iger Natriumsulfatlösung und berechnet, wieviel Prozent der Erythrocyten in den verdünnteren Lösungen verschwunden sind. Seine Resultate sind vielfach nicht mehr verwertbar, doch ist die größere Haltbarkeit der Erythrocyten beim Ikterus richtig beobachtet. Ähnlich verfuhr, mit gröberer Technik freilich, Hofmeier (118); er schätzte mikroskopisch die relative Zahl der in $^1/_4$%iger NaCl-Lösung nicht hämolysierten Erythrocyten und erkannte so die höhere Resistenz des Neugeborenenblutes im Vergleich zum Erwachsenen. Landois (147) suchte festzustellen, wieviel Aqua dest. einer Mischung von Blut mit 3%iger NaCl-Lösung zugesetzt werden muß, bis alle Erythrocyten gelöst sind. Er wies auf die Bedeutung dieser Untersuchungsmethode für die Pathologie hin und beobachtete selbst Resistenzherabsetzung bei verschiedenen Krankheitszuständen. Systematisch und auf Grund unserer heutigen — von ihm wesentlich mitbegründeten — Begriffe vom osmotischen Druck hat zuerst Hamburger (100) (seit 1883) über die Erythrocytenresistenz geforscht. Seine erste Veröffentlichung behandelt die „minimale Resistenz" der Erythrocyten beim Rinde, die er mittelst seiner sog. Blutkörperchenmethode, also makroskopisch, untersuchte. Der Begriff der „maximalen Resistenz" stammt von Mosso (183). Chauffards (49) Entdeckung der Resistenzherabsetzung beim hämolytischen Ikterus erwies zum ersten Male die praktische Bedeutung der Methode und schuf damit die Voraussetzungen ihrer häufigeren Anwendung am Krankenbett.

Die Resultate der zahlreichen Bemühungen jedoch, aus dem Verhalten der osmotischen Resistenz bei einer größeren Anzahl krankhafter Zustände klinisch oder theoretisch bedeutsame Aufschlüsse zu erhalten, schienen der aufgewandten Arbeit vielfach nicht zu entsprechen. Denn nicht nur in früherer Zeit [Besançon (22), Vaquez und Laubry (291), Heinz (110), Morawitz und Pratt (176), Paltauf (194), Cohnreich (56), Herzfeld (115)], sondern auch noch in den letzten Jahren [Gerhardt (83), Neilson und Wheelon (186), Greenthal und O'Donnel (93), Hamburger (102), Naegeli (184)] klagen kritische Bearbeiter des Resistenzproblems über „regellose Schwankungen, wechselnde Befunde" und dergleichen, welche die Auswertbarkeit der gefundenen Ergebnisse beeinträchtigen.

Die Annahme, ein Verfahren, das über das Haften des Hämoglobins und über den Quellungszustand der Erythrocyten Aufschluß gibt, müßte auch Einblick in die charakteristischen Lebenseigenschaften und die biologische Wertigkeit der roten Blutzellen gewähren — diese Annahme ist freilich nicht bestritten worden. Wenn die erwarteten Aufschlüsse nicht gewonnen wurden, so legte man dies der Unvollkommenheit der Untersuchungsmethoden zu Last [Hamburger (102), Ribièrre (220), E. Meyer (170)].

II. Fragestellung und Untersuchungsmethoden.

Eine grundlegende Schwierigkeit unseres Problems ist durch die Unsicherheit der Fragestellung gegeben. „Die physiko-chemische Natur der Verbindung

[1]) Die immer wieder zitierte Arbeit von Duncan (Sitzungsbericht der Wiener Akademie, Bd. 55, II. S. 516. 1856) über Hämolyse in 1%iger NaCl-Lösung gehört nicht hierher und wird mit Unrecht als die erste Beobachtung über die osmotische Resistenz der Erythrocyten angesehen.

von Stroma und Hämoglobin ist eine ganz eigenartige und kann durch die bisherigen Vorstellungen nicht erklärt werden.“ Dieser negativen Feststellung von Rohonyi (225) haben auch die Forschungen der letzten Jahre nichts ausreichend Positives gegenüberzustellen. Infolgedessen ist natürlich auch das Wesen der Hämolyse, der Trennung jener eigenartigen Verbindung, nicht genügend bekannt und eine zulängliche Fragestellung nach den einzelnen Bedingungen der Hämolyse noch nicht gegeben. Es ist zu erforschen, in welchem Maße Verminderung des osmotischen Druckes der die Erythrocyten umgebenden Flüssigkeit Hämolyse herbeiführt, sowohl in der Norm wie unter krankhaften Bedingungen. Da wir nicht genau wissen, welches der Mechanismus der Hypotoniehämolyse ist, so liegt es auch nur teilweise klar, welche Nebenumstände des Versuches von erheblicher, welche von unwesentlicher Bedeutung sind. Es soll zunächst die gebräuchliche Methode dargestellt und mit ihren Varianten erörtert werden.

Die Vorschrift, die in den Lehrbüchern (Naegeli, Brugsch-Schittenhelm) geboten wird, lautet:

Man stellt sich Kochsalzlösungen von 0,26, 0,28, 0,30% NaCl usw. bis 0,62% NaCl (evtl. auch noch weitere) durch Abwiegen auf der analytischen Wage her. In eine Reihe kleiner Glasröhrchen werden die Lösungen eingefüllt, in jedes Röhrchen ein Tropfen Blut fallen gelassen, leicht aufgeschüttelt und nach einiger Zeit abgelesen. Zur schärferen Erkennung des Hämolysebeginns (minimale Resistenz) kann die spektroskopische Kontrolle der über dem Bodensatze stehenden Flüssigkeit, zur exakten Feststellung des Komplettseins der Hämolyse (maximale Resistenz) die mikroskopische Kontrolle des Bodensatzes auf Erhaltensein von Erythrocyten herangezogen werden.

Dem Untersucher ist somit in vieler Richtung Freiheit gelassen bezüglich der Versuchsanordnung. Sofern sich aus Ohrläppchen oder Fingerbeere genügend Blut gewinnen läßt, kann das Blut unmittelbar verwendet werden (man läßt es von der Wunde in die einzelnen Röhrchen abtropfen) oder es kann durch Venenpunktion gewonnenes Blut gebraucht werden, das freilich ungerinnbar gemacht werden muß. Hierfür stehen Defibrinieren, ferner Hirudin[1]), Oxalat, Citrat, Fluorid als Zusätze zur Auswahl, in verschiedener Konzentration, mit verschiedenem Anion — und nicht ohne Einfluß auf die Resistenz [Iscovesco und Salignat (132), Feuillé (70), Ottiker (193), Snapper (264), Bauer und Aschner (16), Robertson und Rous (224)]. Die Erythrocyten können mit ihrem Plasma untersucht werden oder nach Defibrinieren und Abzentrifugieren des Plasmas oder nach ein- resp. mehrmaligem Waschen, wofür meistens 0,9%ige NaCl-Lösung angewandt wird [Widal, Abrami und Brulé (300), Brulé (141), Hamburger (101), Strasser (268)]. Das Mengenverhältnis von Blut und Testlösung ist nicht fixiert; nach einigen Angaben in der Literatur kommen Verdünnungen von 1:5 [Grote (94)] bis 1:300 [Brieger (36)] und höher vor, am gebräuchlichsten ist 1:80—1:100. Die durch diese Unterschiede bedingten Störungen sind diskutiert bei May (166), dann bei Schultz und Charlton (246); diese beobachteten bei höheren Verdünnungen eine Abnahme der Resistenzbreite. Aber auch bei konstantem Verhältnis von Blutvolumen zum Volumen der Testlösung bleibt folgender Fehler: Wenn die beginnende Hämolyse eben erkennbar wird, sobald beispielsweise 50 000 normale Erythrocyten (Färbeindex 1,0) gelöst sind, so wird bei einer Chlorose oder sekundären Anämie mit einem Färbeindex von 0,5 erst dann der Beginn der

[1]) Hirudin kann hämolytische Wirkungen haben [Chalier (44)].

Hämolyse beobachtet werden, wenn etwa 100000 Erythrocyten hämolysiert sind (von Anisocytose sei einmal abgesehen). Der Punkt minimale Resistenz bedeutet also — da die Erythrocyten und nicht das Hämoglobin Gegenstand der Untersuchung sind — in dem einen Fall ganz etwas anderes als in dem anderen. Auch die Verwendung eines konstanten Erythrocytenvolumens [Hamburger (103)] statt einer festen Menge Gesamtblut kann diesem Fehler nicht abhelfen.

Bei welcher Temperatur (Brutschrank, Zimmer, Eisschrank) die Hämolyse vor sich gehen [vgl. Jarisch (130)] und nach welcher Zeit abgelesen werden soll, bleibt dahingestellt, ebenso ob man für die Bestimmung der Grenzwerte sich mit der einfach makroskopischen Technik begnügen oder die erwähnten Hilfsmittel anwenden soll [vgl. May (166)].

Um einige dieser vielen Möglichkeiten auszuschalten — ihre eventuellen Fehler diskutiert auch schon Ribièrre (220, 221) — hat Hamburger (101) immer verlangt, daß Resistenzuntersuchungen in Gefäßen von einheitlicher Form und Größe (Hämatokritröhrchen) vorgenommen und ein festes Volumverhältnis von Blut : hypotonischer Lösung innegehalten werden solle [siehe z. B. Sahli (236)]. In letzter Zeit hat er seine ganze Methodik mit sehr genauen Vorschriften nochmals dargestellt (103). Er bespricht zuerst die Bestimmung der minimalen und maximalen Resistenz; seine zehn Seiten umfassende Anweisung läßt sich zusammenfassen wie folgt:

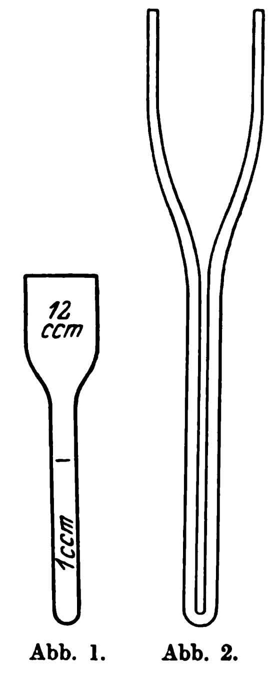


Abb. 1. Abb. 2.

Man kann nichtdefibriniertes oder defibriniertes Blut verwenden. Das im letzteren Fall meist rötlich gefärbte Serum ist nach einmaligem Waschen durch isotonische NaCl-, Na_2SO_4-, K_2SO_4- oder Zuckerlösung zu ersetzen. Je 0,25 ccm defibriniertes Blut werden mit 10 ccm Waschflüssigkeit in einem Röhrchen von nebenstehender Form (nach Hamburger. Abb. 1) gemischt, eine halbe Stunde bei 3000 Touren zentrifugiert, die Flüssigkeit abpipettiert, die Höhe der Erythrocytensäule gemessen und genau die gleiche Menge isotonischer Lösung zugegeben; man mischt durch und hat nun eine 50%ige Blutkörperchenaufschwemmung (auf Blutkörperchenvolumen, nicht auf ursprüngliches Blutvolumen berechnet!).

Will man nicht defibrinieren, so benutzt man als Waschflüssigkeit eine 1,6%ige Natriumoxalatlösung. Oder man läßt 0,5 ccm Blut in eine in einem Paraffinblöckchen angebrachte Höhlung von bekanntem Rauminhalt eintropfen, bringt dies Blut in isotonische Na_2SO_4-Lösung und verfährt weiter wie oben.

Von der so hergestellten Blutkörperchenaufschwemmung werden je 0,05 ccm in je zwei Kubikzentimeter hypotonischer NaCl-Lösung gebracht (also ein Volumen Blutkörperchen in 80 Volumina Flüssigkeit). Hierzu verwende man Chonohämatokritröhrchen von nebenstehender Form und Größe (nach Hamburger. Abb. 2). (Eine Kalibrierung des capillaren Teiles ist für die Resistenzuntersuchungen natürlich unnötig.) Das Blut wird durch Umrühren gut mit der NaCl-Lösung gemischt, die Röhrchen verschlossen, eine halbe Stunde sich selbst überlassen, dann eine Viertelstunde zentrifugiert.

Handelt es sich um voraussichtlich ungefähr normales menschliches Blut, so setze man den Versuch zunächst mit 0,53, 0,52 usw. bis 0,43%igen NaCl-Lösungen an. Nach Durchführung des beschriebenen Verfahrens stellt man fest, in welchem Röhrchen eben Hämoglobinaustritt erkennbar ist (minimale Resistenz). Ist in 0,43% noch kein Farbstoffaustritt

zu sehen, oder in 0,53 bereits Hämolyse aufgetreten, so muß eine neue Versuchsreihe angesetzt werden.

Ganz entsprechend wird zur Bestimmung der maximalen Resistenz verfahren. Doch soll hier die Mischung der Blutkörperchen mit der hypotonischen NaCl-Lösung im Laufe der ersten zehn Minuten mehrfach durchgerührt und das Zentrifugieren erst nach Verlauf von wenigstens drei Stunden vorgenommen werden. Die Differenz der Zahlen für die minimale und maximale Resistenz ergibt die Resistenzbreite.

Außer den Grenzwerten der eben beginnenden und der kompletten Hämolyse werden von manchen Autoren noch Zwischenstufen (starke, fast komplette Hämolyse usw.) notiert, um über den Ablauf der Hämolyse durch die Reihe der Teströhrchen etwas auszusagen. Gegenüber diesem sehr ungenau schätzenden Verfahren bedeutet einen sehr großen Fortschritt die von Lapicque und Vast (147a), dann in exakterer Form von Arrhenius und Madsen (9) angegebene Technik, durch ein colorimetrisches Verfahren (mittelst einer Reihe von Vergleichsröhrchen oder mit einem Keilcolorimeter) den Hämolysegrad zahlenmäßig festzulegen. Die Methode ist klinisch recht umständlich in ihrer Anwendung, da die Vergleichslösungen jedesmal unter Verwendung des zu untersuchenden Blutes neu angefertigt werden müssen. [Angewandt von Brieger (36), Bauer und Aschner (16), May (166), Snapper (264), Brinkman und van Dam (37).] Die Einzelheiten der Methode bringt Hamburger a. a. O. (103). Er sagt allerdings, daß die Methode besonders bei stärkeren Hämolysegraden keinen Anspruch auf große Genauigkeit machen kann und empfiehlt die Intervalle des Hämolysegrades nicht kleiner als je 10% zu wählen.

Die letzte Verbesserung der Hamburgerschen Methodik wurde von seinen Schülern, in erster Linie Brinkman ausgearbeitet [Brinkman und van Dam (37), Hamburger (103)].

Die Erythrocyten sollen nicht mit einer der früher genannten Salz- oder Zuckerlösungen gewaschen werden, sondern mit einer gepufferten Lösung, welche enthält: NaCl 0,55%, $NaHCO_3$ 0,2%, $Na_2HPO_4 \cdot 2\,H_2O$ 0,3634%, KH_2PO_4 0,0545%, $CaCl_2 \cdot 6\,H_2$ 00,04% und dazu CO_2 bis $[H^+] = 0{,}45 \cdot 10^{-7}$. Die hypotonischen Lösungen enthalten nur weniger NaCl, im übrigen aber die gleichen Mengen der genannten Salze. Einem Meßbereich für reine NaCl-Lösungen, wie die alte Methodik sie anwendet, von 0,50—0,36% NaCl entsprechen dann Lösungen mit einem NaCl-Gehalt von 0,28—0,14% plus den oben genannten anderen Salzen. Die Forderung einer absolut konstanten H^+- und Ca^{++}-Konzentration bedingt sowohl für die Aufbewahrung der Lösungen wie auch für den eigentlichen Hämolyseversuch ein Arbeiten unter Luftabschluß.

Hamburger und seine Schüler geben an, daß das Waschen der Erythrocyten mit dieser Lösung keinen unphysiologischen Eingriff bedeute. Wenn die Erythrocyten mehrfach (3—4 mal) hiermit gewaschen seien, so seien alle Spuren von Plasma entfernt und man könne nun die „primäre Resistenz" der Erythrocyten bestimmen, d. h. die dem Erythrocyten als solchem zukommende Resistenz unter Ausschaltung irgendwelcher vom Plasma bedingter Einflüsse. So sei durch eine Lipoidschicht, mit der die Erythrocyten nach Verlassen des Knochenmarks erst in der Zirkulation sich belüden, eine nachträgliche Veränderung der Resistenz bedingt. Es wird daher die Resistenz der ungewaschenen Erythrocyten als „sekundäre Resistenz" bezeichnet.

Die Zulässigkeit einer solchen Betrachtungsweise und Terminologie für gewisse experimentelle Untersuchungen bleibe unbestritten, insbesonders für Studien am Kaninchen mit seinem nach der Art des Futters so schwankenden Lipoidgehalt des Blutplasmas. Für den Menschen liegen die Verhältnisse, wie auch

Hamburger zugibt, erheblich anders und der Kliniker wird bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse über das Resistenzproblem vor allem nach dem Verhalten der Erythrocyten möglichst in dem Zustande fragen, in dem sie ihre physiologische Tätigkeit ausüben.

Es liegen also in der Blutkörperchen-Methode eine Reihe von prinzipiellen Schwierigkeiten, welche die erwähnte Unergiebigkeit ihrer Resultate erklären können. Auch gegen die verbesserte und präzisierte Hamburgersche Methode sind noch Bedenken zu erheben. Daß das Waschen in der angegebenen gepufferten Lösung einen weniger aphysiologischen Eingriff darstellt als das Waschen in einfacher NaCl-Lösung, ist sicher. Doch erscheint es mir fraglich, ob man das „Abspülen einer Lipoidschicht von der Oberfläche der Erythrocyten" als einen rein „mechanischen" Waschprozeß auffassen darf, der keinerlei Strukturveränderung der Erythrocyten mit sich bringt. Untersucht man aber, wie dies aus den erwähnten Gründen klinisch meistens zweckmäßig ist, ungewaschene Erythrocyten, so führt eine von Hamburger angegebene Korrektur eher zu Fehlern.

Hamburger sagt: Nicht eine bestimmte Verdünnung Blut: Salzlösung ist anzuwenden, sondern das Volumverhältnis Blutkörperchen: Lösung muß konstant sein. Denn sonst wird bei beginnender Hämolyse aus einer geringeren Erythrocytenzahl z. B. eines Anämikers eine kleinere Menge verschiedener Substanzen in Lösung gehen, als aus der größeren Erythrocytenzahl etwa eines Erythrämikers, und dadurch könnte der weitere Verlauf der Hämolyse beeinflußt werden. Die Differenz in der Menge dieser Stoffe ist aber geringer als der Unterschied der Plasmabestandteile, die in den Versuch hineingebracht werden, wenn ein bald größeres, bald kleineres Volumen Gesamtblut zur Anwendung kommt. Es ist daher für die Untersuchung ungewaschener Erythrocyten angebracht, mit einem konstanten Verhältnis Gesamtblut: hypotonischer Lösung zu arbeiten.

Man hat nun auf einem anderen Wege die osmotische Resistenz der Erythrocyten besser zu erfassen gemeint, nämlich durch mikroskopische Beobachtung der Erythrocyten selbst, deren Zahl in verschiedenartigen Verdünnungsflüssigkeiten bestimmt wurde („Zählmethode"). Chanel (47) hat, wie erwähnt, nach dieser Methode gearbeitet, Vaquez (289) sie (bis etwa 1903) angewendet und verteidigt. Janowski (129) empfahl, die Erythrocyten in 0,4, 0,35 und 0,3%iger NaCl-Lösung in die Zählkammer zu verbringen und auszuzählen, wie viele Erythrocyten nach zehn Minuten erhalten geblieben seien. Daß er diese Methode aufgab, ist wohl so zu erklären, daß er ungleichmäßige Resultate erhielt, da allerdings binnen zehn Minuten kein genügender Gleichgewichtszustand erreicht ist; auch gibt der Spielraum 0,3—0,4% NaCl bei vielen wichtigen Resistenzverschiebungen keine ausreichenden Ergebnisse.

Ich habe ein Verfahren angegeben (256), welches keine Spezialapparate benötigt und nach geringer Übung von jedem, der Erythrocyten zu zählen imstande ist, ausgeführt werden kann:

Als hypotonisches Milieu dienen Verdünnungen einer der Tyrode- resp. Normosalformel angenäherten Salzlösung von 8,2 g NaCl; 0,2 g KCl; 0,2 g $MgCl_2$; 0,2 g $CaCl_2$; 0,1 g NaH_2PO_4; 0,05 g $NaHCO_3$ im Liter. Diese in ihrer osmotischen Konzentration dem normalen Blutserum entsprechende Lösung wird als Einheit (1,0) bezeichnet und mit Wasser Verdünnungen auf 0,7; 0,6; 0,5; 0,4; 0,3 (unter Umständen noch 0,2) hergestellt. Der osmotische Druck sinkt hierbei praktisch proportional der Konzentration, auch die Veränderung der H^+-Konzentration ist, da man sich sehr nahe dem Neutralpunkte befindet ($p_H = 7,1$), zu vernachlässigen. Aus der Fingerbeere wird mit Erythrocytenpipetten Blut aufgenommen, obige Lösungen als Verdünnungsflüssigkeit verwendet. Nach gutem Schütteln bleiben die sechs Pipetten bei Zimmertemperatur liegen. Temperaturwechsel oder Abkühlen im Eisschrank ist besser

zu vermeiden. Da nach etwa einer halben Stunde ein konstanter Hämolysegrad erreicht ist, empfehle ich sicherheitshalber erst nach etwa einer Stunde die Pipetten in der Zählkammer auszuzählen. Länger als zwei Stunden soll man nicht warten, um nicht durch evtl. bakterielle Verunreinigungen gestört zu werden. Blutproben, die bereits makroskopisch als nahezu vollständig hämolysiert erkannt werden, sind zweckmäßig in der Zählkammer mit Teilung nach Fuchs-Rosenthal zu zählen.

Die Methode liefert also sechs Zahlenwerte mit der bei Erythrocytenzählungen üblichen Genauigkeit: die Vollzahl der Erythrocyten im Kubikmillimeter des untersuchten Blutes und fünf weitere Zahlen, durch welche aus der Mannigfaltigkeit der ganz verschieden resistenten Erythrocyten eines Bluttropfens sechs „Gruppen" ausgesondert werden. Die kontinuierlichen Übergänge des biologischen Verhaltens fordern hier wie so oft eine willkürliche Festsetzung und Zusammenfassung in Fraktionen, in denen die Unterschiede der Zahlenwerte außerhalb der Breite des wahrscheinlichen Beobachtungsfehlers liegen [1]). Die Art der Verteilung der Erythrocyten einer Blutprobe in diese Gruppen bezeichne ich als das Resistenzbild.

Die Neuerung sowohl bei Hamburger-Brinkmans wie bei meiner Methode liegt nicht allein in der größeren Genauigkeit der Resultate, sondern vor allem in der Verwendung äquilibrierter Salzlösungen. Es ist eigenartig, wie lange man auf dem vorliegenden Gebiet an der im übrigen längst als unphysiologisch erkannten reinen NaCl-Lösung festgehalten hat. Miculicich (171) beobachtete die Bedeutung eines „physiologischen" Chlorcalciumzusatzes in Untersuchungen über die Hämolyse durch Urethan [2]), Snapper (264) bei der Hypotonie-Hämolyse. Die Veränderung der Membranfunktion der Zellen durch einseitig zusammengesetzte umgebende Flüssigkeit unterstrichen besonders Höber (117), Osterhout (192), v. Tschermak (286). Auch an Pflanzenzellen ist eine abnorme Permeabilität nachweisbar, wenn sie in einseitig zusammengesetzte Salzlösungen gebracht werden [Brooks (39)]. Ist diese Membranfunktion der Erythrocytenoberfläche gestört, so muß es beim Fehlen einzelner der im Serum vorhandenen Anionen oder Kationen in der Verdünnungsflüssigkeit zu ganz ungleichmäßigen Ionenverschiebungen [Ca^{++}: Rona und Takahashi (226); Cl^{-}: Rohonyi (225)] und infolgedessen zu einem aphysiologischen Mischungsverhältnis der Ionen im Innern der Erythrocyten kommen. Es ist also der chemische und physikalisch-chemische Aufbau des Erythrocyten wesentlich verändert, ehe schließlich — bis dahin braucht es ja einiger Zeit — „Hämolyse durch Hypotonie des Milieus" zustande kommt. Untersucht man also das Verhalten der Erythrocyten in NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration, so treten eine Reihe unbekannter Faktoren auf, die sich durch Verwendung äquilibrierter Lösungen ausscheiden lassen. In reinen NaCl-Lösungen prüfen wir somit die Resistenz der Erythrocyten gegenüber einer willkürlich gewählten hämolytischen Noxe, in ausgeglichenen Salzlösungen aber viel genauer die Resistenz gegen osmotische Einflüsse.

---

[1]) Wenn z. B. Hamburger (103) eine Abweichung der Konzentration von ± 0,005% NaCl als innerhalb des Versuchsfehlers liegend bezeichnet, so ist es falsch, 0,01% als Intervall zwischen zwei Teströhrchen zu wählen, wie dies bisweilen geschieht [z. B. Sandaya (237)]. Eine Differenz von 0,02% — wie diese am gebräuchlichstn ist — ergibt richtigere Werte.

[2]) Arrhenius und Bubanovic (8) berichten, daß $CaCl_2$ einen Schutz gegen die Hämolyse durch Chloroform ausübt.

Die neue Hamburgersche Methode scheint mir in einen ähnlichen Fehler zu verfallen wie die ältere Technik. Während diese einseitig nur den in der NaCl-Lösung vorhandenen osmotischen Druck in Betracht zog, ohne Rücksicht auf die besonderen Nebenwirkungen des reinen NaCl, nimmt die neue Methode zwar weitgehend Rücksicht auf die Konzentration des H^+ und Ca^{++} in den Lösungen, läßt diese aber in anderer Beziehung sich weit von der Zusammensetzung des physiologischen Milieus der Blutkörperchen entfernen. Denn es sind zweifellos sämtliche Ionen des Plasmas von Bedeutung für den physikalisch-chemischen Zustand der Körperzellen und speziell der Erythrocyten [Ashby (12)]. Wenn nun schon die isotonische Waschflüssigkeit Hamburgers kein Mg^{++} und weniger K^+, dagegen wesentlich mehr Natriumphosphate enthält als das Blutplasma, die im Bereich der maximalen Resistenz normalen Blutes liegende Verdünnung aber etwa dreimal so viel Natriumphosphate als NaCl, so kann dies schwerlich als ein nur hypotonisches, im übrigen aber physiologisches Milieu für Erythrocyten angesehen werden.

Zur Bestimmung der maximalen Resistenz in Fällen von pathologischer Resistenzsteigerung sind diese Lösungen überhaupt unverwendbar. Denn auch wenn alles NaCl fortgelassen wird, so bedingen die übrigen Salze noch eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,15° [entsprechend 0,24°/₀ NaCl; Hamburger (103), Pickering (210)], während sich z. B. bei mechanischem Ikterus oft noch in einer Lösung mit $\Delta = -0{,}11°$ ($= {}^1/_5$ der isotonischen) Erythrocyten erhalten finden.

Da Serumultrafiltrat nicht leicht in genügender Menge und Beschaffenheit zur Hand ist, kann nur eine physiologische Salzlösung nach Art der Tyrodeschen in Anwendung kommen. Die im Hamburgerschen Institut geplante Methode, an Stelle der beschriebenen gepufferten Lösungen einfach Na_2SO_4 in entsprechend abgestuften Konzentrationen zu verwenden, scheint nicht zur Ausarbeitung gekommen zu sein; die bisherigen Untersuchungen über das Verhalten von Erythrocyten in Na_2SO_4-Lösungen [Siebeck (254), Simmel und Einstein (262)] lassen diesen Weg auch nicht als aussichtsreich erscheinen.

Von der Salzmischung der angewandten Lösungen abgesehen bietet die Hamburgersche Methode aber auch sonst noch Schwierigkeiten. Es muß eine Apparatur, die sehr subtiler Behandlung bedarf, eigens beschafft werden. Die Methode ist zeitraubend (über drei Stunden bis zur Bestimmung der maximalen Resistenz) und der ganze Versuch muß wiederholt werden, wenn beim ersten Ansetzen der richtige Meßbereich nicht erraten worden ist. Die Bestimmung der Grenzwerte leidet an den eingangs erwähnten Schwierigkeiten.

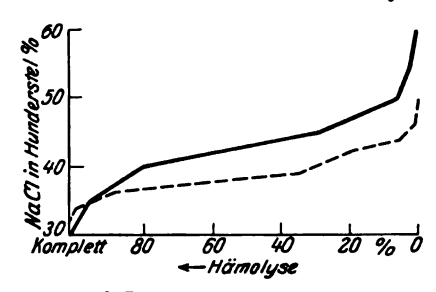
Auch schon früher hatte man angenommen, daß bei partieller Hämolyse nicht alle vorhandenen Erythrocyten einen Teil ihres Hämoglobins verlieren, sondern daß eine Anzahl der beobachteten Erythrocyten sein Hämoglobin vollständig abgibt, die übrigen es vollständig behalten[1]). Dies darf seit Handovskys (104) Untersuchungen als bewiesen gelten; man könnte von einem „Alles- oder Nichts-Gesetz" des Hämolysephänomens sprechen[2]). Da wir mikroskopisch erkennen können, ob ein Erythrocyt hämolysiert ist oder nicht, so ergibt sich, daß die Auszählung der erhaltenen Erythrocyten ein sehr exaktes Maß zur Beurteilung des Hämolysegrades darstellt. Dies ist durch colorimetrische Methoden unter günstigen Bedingungen zu erreichen; mikroskopisch ist z. B. leicht festzustellen, ob keine oder 2000 oder 20000 Zellen pro Kubikmillimeter aus einer Blutprobe von 5 Millionen pro Kubikmillimeter

[1]) Siehe hierzu die Versuche von Dienes (61a), welche allerdings Rusznyák (231a) anders zu deuten versuchte.

[2]) Meulengracht (169a) führt für seine abweichende Auffassung keinerlei Begründung an.

erhalten sind, und es dürfte die Überlegenheit dieses Verfahrens gegenüber der Colorimetrie handgreiflich sein, bei der schon die Unterscheidung von 99% und kompletter Hämolyse nicht mehr durchführbar ist. Koltze (140) konnte nach seinen Tabellen zwischen 0% und 2% Hämolyse nicht unterscheiden.

Da es beim Verbringen von Blutkörperchen in Lösungen von abnehmendem osmotischem Druck nicht bei einem bestimmten Grad der Hypotonie plötzlich zur kompletten Hämolyse kommt, sondern wir bei der Hypotonie-Hämolyse — genau wie bei der Hämolyse durch Saponin, Ambozeptoren oder anderes — ein schrittweises Fortschreiten der Hämolyse in Abhängigkeit von der Stärke des hämolysierenden Agens sehen, so müssen die einzelnen Erythrocyten einer Blutprobe eine ungleiche osmotische Resistenz haben. Handovsky (104) bezeichnet daher eine Blutkörperchengesamtheit als ein heterovitales System. Zahlenmäßig ist dies zuerst von Lang (148) dargestellt worden, der folgende Tabelle für die einzelnen Hämolysefraktionen gibt:



——— nach Lang, ----- nach Koltze.)
Abb. 3. Fortschreiten der Hämolyse in Lösungen von abnehmendem NaCl-Gehalt.

Bei 5 Minuten Einwirkung, Zimmertemperatur und Verdünnung 1 : 200 werden normalerweise gelöst (vgl. Abb. 3) bei

0,55—0,6 % NaCl	etwa	1 %	aller	Erythrocyten
0,5 —0,55 „ „	„	6 „	„	„
0,45—0,5 „ „	„	30 „	„	„
0,4 —0,45 „ „	„	80 „	„	„
0,35—0,4 „ „	„	95 „	„	„
0,3 —0,35 „ „	„	100 „	„	„

Diesem entspricht es, wenn Pipemo (211) angibt, in der Norm blieben von menschlichen Erythrocyten in einer 0,32%igen NaCl-Lösung 3% aller Zellen unhämolysiert. Koltze (140), der aus den Durchschnittswerten seiner Messungen eine Tafel der Hämolyseprozente berechnet hat, kommt — bei etwas anderer Technik als Lang — zu nicht ganz den gleichen Werten, wenn auch der Kurventypus derselbe ist (Abb. 3). Ähnlich sind die Kurven von May (166) und von Bauer und Aschner (16). Verwendet man statt NaCl-Lösung ein äquilibriertes Milieu, so liegen zwar bei den der Kochsalzlösung entsprechenden Drucken wieder etwas andere Hämolysewerte (262), aber der Verlauf der Hämolysekurve ist in der Norm doch der gleiche. Wenn Hämolysekurven, welche nicht auf Zahlenwerten, sondern auf Schätzungen wie „deutliche, starke, fast komplette Hämolyse“ beruhen, oft ein anderes Bild zeigen, so bedarf das keiner besonderen Erklärung.

Die kurvenmäßige Aufzeichnung des Resistenzphänomens hat für den, der nicht ständig auf diesem Gebiete arbeitet, etwas sehr Abstraktes und Unanschauliches. Eine nicht lineare, sondern flächenmäßige Darstellung ist auch für den weniger Geübten anschaulicher und leichter zu merken. Ich habe eine solche Form der graphischen Darstellung des Resistenzbildes gewählt und unter Anwendung verschieden dichter Schraffierung augenscheinlich zu machen versucht, in welcher Weise die Erythrocyten einer Blutprobe sich in verschieden resistente Gruppen einordnen (Abb. 4).

Als normalen Befund bei gesunden Erwachsenen konnte ich folgendes feststellen (256):

In den Verdünnungen 0,7 und 0,6 sind entweder keine oder nur eine geringe Anzahl von Erythrocyten hämolysiert (höchstens eine halbe Million, resp. 10%). Bei 0,5 (einer Lösung, die mit $\Delta = -0{,}28^0$ einer NaCl-Lösung von 0,46% im osmotischen Druck entspricht) ist ein erheblicher Teil der Erythrocyten, $^1/_5$ bis die Hälfte gelöst, also $^1/_2$—$^4/_5$ erhalten. In 0,4 findet man nur mehr wenige Prozent (20 000—200 000 pro Kubikmillimeter) der Erythrocyten ungelöst, während in 0,3 überhaupt nur vereinzelte (d. h. 1000—10000 pro Kubikmillimeter) oder auch keine Erythrocyten mehr nachzuweisen sind; diese letzte Lösung mit $\Delta = -0{,}17^0$ hat den gleichen osmotischen Druck wie eine 0,28%ige NaCl-Lösung.

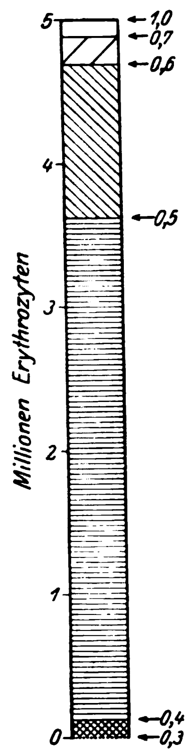


Abb. 4. Beispiel eines normalen Resistenzbildes. Die Höhe des Stabes bedeutet die Gesamtzahl der Erythrocyten pro Kubikmillimeter. Die Schraffierung bezeichnet die Konzentration der Tyrodelösungen, je dunkler, desto verdünnter, desto resistenter also die darin erhaltenen Erythrocyten. Die Zahl dieser in den einzelnen Lösungen erhaltenen Erythrocyten wird durch die obere Grenze der betreffenden Schraffierung angegeben. (Skala links).

Von den meisten Autoren freilich wurde die Darstellung der Resistenzvorgänge in ihren Einzelheiten gar nicht erstrebt, sondern nur der Punkt der minimalen und maximalen Resistenz bestimmt. Wenig anzufangen ist mit der Bestimmung der „deutlichen" im Gegensatz zur „schwachen" Hämolyse, hémolyse nette oder Punkt H_2 der französischen Literatur (220). Es läßt sich aus seinem größeren oder geringeren Abstand von Punkt H_1 (Beginn der Hämolyse) nur ein sehr unsicherer Schluß auf die gesamte Resistenzbreite ziehen. Nicht ergiebig erscheint mir auch die Methode, zunächst colorimetrisch den Hämolysegrad in 0,5 und 0,45 resp. 0,4%iger NaCl-Lösung festzustellen, dieses absolute Resultat aber wieder preiszugeben und nur in einem „Resistenzquotienten" das Verhältnis der gelösten zu den erhaltenen Erythrocyten zu verzeichnen [Liebermann und Fillinger (154)]. Besonders grob und primitiv mutet das Verfahren an, durch eine einzige Zahl das osmotische Verhalten einer Blutprobe zu charakterisieren. Es handelt sich um die Bestimmung der sogenannten Plurimumresistenz [Janowsky-Lang (148), Cohnreich (56)], d. h. jener NaCl-Konzentration, bei der der Hauptteil der Erythrocyten gelöst ist; sie ist erkennbar daran, daß eine hinter das Reagensglas bzw. die Küvette gehaltene Schriftprobe leserlich erscheint (Leseprobenmethode).

Da der überwiegende Teil der zu erörternden klinischen Resistenzuntersuchungen die beiden Grenzwerte Hamburgers und Mossos, minimale und maximale Resistenz, verzeichnet, so sei an die Möglichkeit graphischer Darstellung dieser Ergebnisse erinnert, in dem die von verschiedenen Autoren als normal angegebenen Grenzwerte wie folgt zusammengestellt sind (Abb. 5).

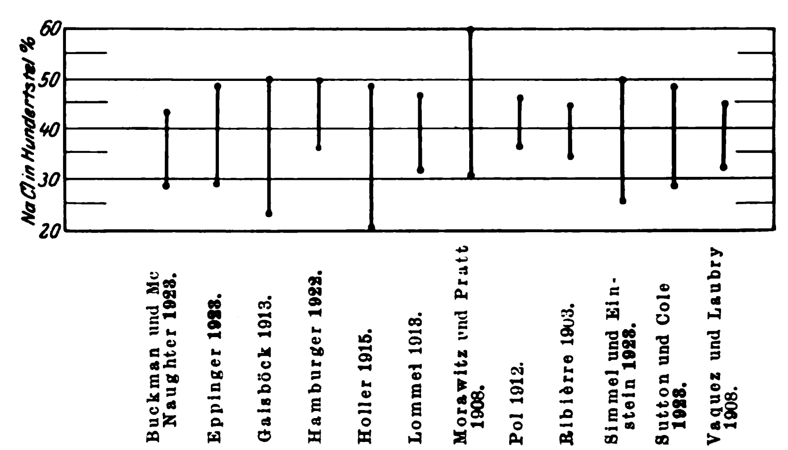


Abb. 5. Äußerste Normalwerte der minimalen (oberer Punkt) und maximalen (unterer Punkt) Resistenz nach verschiedenen Autoren.

Im Text dieser Abhandlung wird die minimale und maximale Resistenz als Bruch notiert werden: minimale Resistenz resp. ihre Schwankungsbreite in hundertstel Prozent Kochsalz-Lösung im Zähler, maximale Resistenz im Nenner. Ist nur eine Zahl genannt, so bedeutet diese die minimale Resistenz.

Zusatz: Vergleichend-Anatomisches.

Chanel (47) bereits untersuchte auch Tierblut auf seine Resistenz. Er fand Froschblut am resistentesten, dann kam Hundeblut (etwa = Mensch), Taubenblut war am wenigsten resistent. Für Rinderblutkörperchen fand Hamburger (100) 1883 eine minimale Resistenz von 56, in späteren Versuchen [mit Ubbels (287)] stellte er eine geringere Resistenzbreite der Erythrocyten des neugeborenen Kalbes im Vergleich zur Kuh fest. Rywosch (233) fand folgende Reihe der Tierspezies von hoch zu niedrig resistenten Erythrocyten: Meerschweinchen, weiße Ratte, Hund, graue Ratte, Kaninchen, Schwein, Maus, Katze, Rind, Ziege, Hammel. Für Kaninchenblut waren die absoluten Werte $\frac{54-51}{42-40}$. Auch nach meinen Erfahrungen sind Kaninchenblutkörperchen weniger resistent als menschliche Erythrocyten, ihre Resistenz ist etwa ähnlich der bei hämolytischer Anämie des Menschen gefundenen.

Roncato (227) fand Haiblut am resistentesten, Hühnerblut weniger, Hundeblut noch geringer. Pasteur, Vallery-Radot und L'Héritier (201) geben an, daß die Resistenz kernloser Säugetiererythrocyten mit ihrer artmäßigen Größe stiege. Asbhy (12) brachte die Resistenz der Erythrocyten verschiedener Säugetierspezies in Verbindung mit ihrem Gehalt an bestimmten Kationen. Bei Macacus rhesus fanden Krumbhaar und Musser (145) die Resistenz $\frac{45}{33}$, also der des Menschen gleich.

III. Klinische Ergebnisse.

Eine abschließende Systematik der die osmotische Hämolyse hemmenden und fördernden Faktoren, mit anderen Worten der physiologischen und pathologischen Veränderlichkeit der osmotischen Erythrocytenresistenz, läßt sich

noch nicht aufstellen. Immerhin ist über die klinischen Voraussetzungen einer Änderung der Resistenz schon so viel bekannt, daß folgende Gruppierung der hierher gehörigen Tatsachen zweckmäßig sein dürfte.

a) Das Verhalten der Erythrocytenresistenz in seiner Abhängigkeit von konstitutionellen Faktoren.

Geschlechtsunterschiede bezüglich der osmotischen Resistenz bestehen nicht[1]). Rassenunterschiede sind nach dem vorliegenden Material, das allerdings außer den Angehörigen verschiedener europäischer Völker in der Hauptsache nur noch die Neger in Nordamerika zu umgreifen scheint, nicht beobachtet worden. Resistenzunterschiede bei Angehörigen verschiedener Blutgruppen sind, wenn auch nicht systematisch danach geforscht wurde, nicht gesehen worden. Ihr Vorhandensein ist auch sehr unwahrscheinlich, da nach unseren sonstigen Kenntnissen Hämolyse durch Ambozeptoren und Hämolyse durch Hypotonie keine innere Verknüpfung miteinander haben, wenn auch in seltenen Fällen am gleichen Individuum Isolysinbildung und Resistenzveränderung gefunden wurde (s. u. S. 544).

Im Vergleich zum Erwachsenen besteht beim Kind eine erhöhte osmotische Resistenz [Unger (287a), H. und E. Simmel (261), Saenger (238), gegenteiliger Befund: Paris und Salomon (197), Greco (91)]. Dies ist im frühen Kindesalter ausgeprägter als im späteren und als endogene Alterseigentümlichkeit anzusehen, für die auch Analogien bei Tieren gefunden wurden [Lesage (148a), ferner 261]. Im Greisenalter wurde von Reicher (217) erniedrigte, von anderen Untersuchern [Ballif und Marza (14)] normale Resistenz festgestellt. Allerdings ist das Serumcholesterin im Alter erhöht, und da dieses eine Schutzwirkung auf die Erythrocyten gegenüber der osmotischen Hämolyse [Chauffard, Guy-Laroche und Grigaud (51), Rosenbloom und Mac Kelvie (137, 228)] ausüben soll (s. u. S. 541), so könnte immerhin ein konstitutioneller Abfall der Resistenz im hohen Alter durch die Einwirkung des Cholesterin auf die kreisenden Erythrocyten manchmal verdeckt sein. Gilford (87) behauptet ja, Zeichen einer physiologischen Knochenmarkserschöpfung — wie sie in jüngeren Jahren unter dem pathologischen Bilde der perniziösen Anämie, speziell ihrer aplastischen Verlaufsform erscheine — seien im Greisenalter häufiger zu finden als man glaube. Aplastisch-anämische Zustände gehen aber mit Resistenzminderung einher (s. u. S. 534).

Die klinisch wichtigste konstitutionelle Besonderheit des Resistenzbildes finden wir bei der familiären hämolytischen Anämie [Minkowski (172), Chauffard (49)]. Zunächst sei erwähnt, daß in einzelnen sonst typischen Fällen von hämolytischer Anämie die osmotische Resistenz normal gefunden wurde. Bei manchen Autoren [z. B. Holland (118), Siegenbeck van Heukelom (255)] sind die technischen Angaben nicht sehr genau. Auf die Bedeutung der Technik hat aber Widal [mit Abrami und Brulé (300)] hingewiesen, der zeigte, daß die Resistenzminderung unter Umständen nur an von ihrem Plasma getrennten bzw. mit NaCl-Lösung gewaschenen Erythrocyten zu finden sei. Beim gesunden Menschen soll Waschen die Resistenz nicht beeinflussen

[1]) Kleine Resistenzschwankungen während der Menses wurden beobachtet [Bauer und Aschner (16)], jedoch keine wesentlichen Abweichungen von der Norm [Jacobi (126)].

[Strasser (268)[1])], eine Ansicht, die in Anbetracht der Beobachtungen von Snapper (264), dann von Rona und Takahashi (226) über den Ca^{++}-Verlust beim Waschen weiterer Prüfung bedarf. Brinkman und van Dam (37) fanden nach Vorbehandlung der Erythrocyten mit ihrer äquilibrierten Lösung beim Menschen und beim lipoidarm ernährten Kaninchen unverändert Resistenz im Gegensatz zu mit NaCl gewaschenen Erythrocyten. Bisweilen ist eine Resistenzherabsetzung auch nur erkennbar an der Verschiebung der maximalen Resistenz [Schüpbach (247)], die nicht immer bestimmt wird. Einzelne Beobachtungen, in denen trotz Berücksichtigung dieser Umstände Resistenzherabsetzung nicht gefunden wurde [Lommel (158), Bittorf (29), Gerhardt (83), Gänßlen (81), Kozitschek (142)] sind teils so zu erklären, daß die Blutkörperchenmethode zu grob war zur Erfassung feinerer Unterschiede. Bei Komplikationen der hämolytischen Anämie mit Herzfehlern und dadurch bedingter chronischer Stauung können Resistenzherabsetzung und Resistenzsteigerung in zunächst unübersichtlicher Weise interferieren, vielleicht zu scheinbar normaler Resistenz führen [Tixier (283)]. In einem eigenen Falle zeigte das Resistenzbild neben sehr vielen fragilen Erythrocyten verhältnismäßig zahlreiche hochresistente Elemente. — Es kann aber auch die Untersuchung in einem ungeeigneten Zeitpunkt angestellt worden sein. Schon Holland (119) weist auf die Möglichkeit hin, daß in manchen Fällen die Resistenzminderung nicht jederzeit nachweisbar sei (über evtl. Provokation siehe später).

Man vergleiche hierzu den diagnostisch allerdings nicht ganz geklärten Fall von Parkes-Weber (297), der mit 37 Jahren Resistenzherabsetzung, mit 42 Jahren normale Resistenz, mit 52 Jahren wieder Resistenzminderung zeigte [siehe auch Aschenheim (11)].

Der typische Befund ist nun der, daß die Hämolyse schon in stärkeren als halbprozentigen NaCl-Lösungen auftritt. Das etwas summarisch erscheinende Verfahren von Meulengracht (169, 169a), bei Ausbleiben der Hämolyse in 0,48 %iger NaCl-Lösung das Bestehen einer hämolytischen Anämie abzulehnen, trifft für sehr viele Fälle das Richtige. Die Angaben der Autoren bezüglich der maximalen Resistenz sind unbestimmter, sie wird auch als vermindert, nicht selten aber als normal angegeben, was zum Teil mit der größeren technischen Unsicherheit der Bestimmung dieses Wertes zusammenhängt. Als Beispiele der typischen Befunde seien angeführt:

Autor	normaler Grenzwert	hämolytische Anämie			
Strüver (272) . . .	$\frac{46}{40}$	$\frac{60}{44}$	$\frac{72}{46}$		
Roth (230)	$\frac{50}{28}$	$\frac{90!}{30}$	$\frac{76}{28}$	$\frac{54}{30}$	
Pel (206)	$\frac{46}{36}$	$\frac{66}{46}$			
Beutler (25)				$\frac{64}{32}$	
Götzky u. Isaac (89)		$\frac{69}{47}$	$\frac{70}{47}$		
Gaisböck (80) . . .	$\frac{44-36}{38-22}$	$\frac{66}{26}$			
Eppinger (67) . . .		$\frac{64}{34}$	gew.: $\frac{68}{36}$	$\frac{52}{30}$	gew.: $\frac{60}{30}$

[1]) Ehni und Alexieff (66) sahen bei sekundärer Anämie keine Resistenzveränderung durch Waschen der Erythrocyten, bestätigen aber eine frühere Beobachtung von Widal, daß bei perniziöser Anämie gewaschene Erythrocyten verminderte Resistenz aufwiesen.

Ferner einige Beispiele aus dem Kindesalter:

Zahn (307) $1^1/_2$ Jahr 64; Kleinschmidt (139) $1^3/_4$ Jahr 72; Götzky-Isaac (89) 1 Jahr $\frac{69}{38}$; 3 Jahre $\frac{69}{45}$; Levy (151) 7 Jahre $\frac{57}{45}$; Beutler (25) 7 Jahre $\frac{70}{34}$ $\left(\text{gewaschen } \frac{68}{34}\right)$.

Doch sind die Abweichungen von der Norm oft weniger weitgehend. Eppinger (67) gibt als den häufigsten Befund Werte von $\frac{66-52}{30}$ an gegenüber der Norm mit $\frac{48-44}{32-26}$, also in der Hauptsache eine Herabsetzung der minimalen Resistenz (vergleiche aber obige Zahlen). Die Untersuchung eigener Fälle zeigte mir im Resistenzbild, daß nicht nur die fragilen Erythrocyten in sehr vermehrter Menge vorhanden sind, sondern daß das Blut bei hämolytischer Anämie auch arm ist an hochresistenten Elementen.

Es ist darüber gestritten worden, in welchem Organ die Ursache dieses eigenartigen pathologischen Zustandes zu suchen sei. Die ältere Auffassung von Daumann und Pappenheim (61), daß nämlich die Resistenzminderung nur ein konsekutives Symptom der hämolytischen Anämie sei, ist ganz verlassen. Naegeli (184) hat die veränderte Form der Erythrocyten (verringerter Durchmesser, Annäherung an die Kugelgestalt) als das morphologische Substrat der Resistenzverminderung bei der hämolytischen Anämie beschrieben [s. auch Gänßlen (81)]. So viel ist sicher, daß weder eine Krankheit der Leber[1]) noch eine der Milz [Chauffard (50a), Meulengracht (169a)] resp. des Reticulo-endothelialapparates [Eppinger (67), Fischer (73), Mayer (167)] allein die hämolytische Anämie zu erklären vermögen, sondern daß eine erblich determinierte Besonderheit der Erythrocyten [hierzu auch: Hertz und Sterling (114), Frenkel-Tissot (77)] und natürlich des erythropoetischen Gewebes die Widerstandsunfähigkeit der roten Blutzellen zum mindesten mitbedingt. Freilich geht ein abnormes Verhalten der Milz bei den Hämolytisch-Anämischen neben der Erythrocyten-Eigentümlichkeit einher, ist mit ihr in einer noch unbekannten Weise verknüpft und für die klinische Auswirkung jener Anomalie von großer Bedeutung. Seit Springthorpe und Stirling (265) sehen wir immer wieder den vorzüglichen Erfolg der Milzexstirpation; die osmotische Resistenz der Erythrocyten kehrt aber — von seltensten Ausnahmen, deren methodische Zulänglichkeit nicht immer feststeht [Sauer (239), Whipham und Carson (299), Allan und Leinbach (5), Thursfield (282)] — nicht zur Norm zurück, auch wenn sie sich ihr nähert.

In welcher Weise die Resistenzveränderung nach der Splenektomie verläuft, darüber sind die Beobachtungen nicht ganz übereinstimmend. Gänßlen (81) gibt nämlich an, die Resistenz sei sofort nach der Operation am höchsten und fiele dann wieder ab (trotz klinischer Heilung); das gleiche sah Rosenthal (228a). Alle anderen Beobachter vermerken dagegen — sofern die Resistenz nicht überhaupt unbeeinflußt bleibt [Weber, O. (296), Grote (94), Freymann (79), Dawson (62), Gerhardt (83)] — ein allmähliches Ansteigen der Resistenz nach der Operation [Krumbhaar (149), Hattesen (105), Simmel (256)]. Wenn in der ersten Zeit post operationem die Resistenz noch

[1]) Vgl. Naunyn (165), Paschkis (200), Hayem (nach 182).

niedriger als ante operationem gefunden wird [Gerhardt (83), Simmel (256)], so dürfte dies auf eine sekundäre Schädigung der Erythrocyten durch die Narkose zu beziehen sein; vgl. später.

Einige Zahlenwerte lauten:

Autor	vor. Op.	Zeit seit Op.	nach Op.
Wynter (304)	55	4 Wochen	45
Mosse (180)	70	2 Wochen	50
		5 „	45
Sauer (239)	75/37	9 Monate	45/30
Rosenthal (228a)	80/47	5 Monate	59/43

Daß in der nach Milzentfernung noch restierenden Resistenzminderung nur eine Wirkung der zurückbleibenden Teile des reticulo-endothelialen Systems sich ausprägen soll, ist bisher nicht zu beweisen; eigenartig mutet der Verschlag an, durch Kollargolblockierung dieses Gewebssystems eine „vollständige Heilung" der hämolytischen Anämie erreichen zu wollen [Fischer (73)]. Die sich mehrenden Beobachtungen über latente hämolytische Anämie[1]) bei Familienmitgliedern [Box (35), Kleinschmidt (139), Beckmann (19), Simmel (256), Beutler (25)] manifest Erkrankter, d. h. nämlich über herabgesetzte osmotische Resistenz bei solchen gesunden Angehörigen, weisen deutlich genug darauf hin, daß diese ererbte Besonderheit sich in erster Linie an den Erythrocyten ausprägt.

Es ist bemerkenswert, daß die hereditäre hämolytische Anämie in einer Reihe von Fällen verbunden mit anderen konstitutionellen Abwegigkeiten auftritt.

Zunächst bestehen Beziehungen zur Arthritis urica. Lichtwitz (153), später Eppinger (67), Meulengracht (169a), haben auf die vermehrte endogene Harnsäure bei Fällen von hämolytischer Anämie hingewiesen. Guizetti (95) hat zuerst Gicht bei einem Patienten aus einer Hämolytikerfamilie beschrieben. v. Krannhals (143) hatte bereits früher auf die gelegentliche Kombination von familiärem Ikterus mit Gicht hingewiesen, jedoch keine Resistenzbestimmungen ausgeführt. Leschke (149) beschreibt familiären hämolytischen Ikterus und schwere Gelenkgicht bei einem Patienten, dessen Großvater auch diese beiden Störungen aufwies. Ich glaube nicht, daß man die Gicht nun als eine Folge der hämolytischen Anämie ansehen soll, weil eine erhöhte Blutmauserung mit von der Norm abweichenden Verhältnissen im Nucleinsäure-Stoffwechsel einhergeht, sondern fasse beide Anomalien als voneinander unabhängige Varianten auf, deren wahrscheinlich gemeinsame konstitutionelle Grundlage noch unbekannt ist.

Ferner finden sich in vereinzelten Fällen von hämolytischer Anämie Anomalien des Kohlehydratstoffwechsels [Kahn (133)], welche in Anbetracht der beim Diabetes bisweilen beobachteten Resistenzminderung [Chalier (45), Port (214), Reicher (217), Simmel (256)] weiterer Aufklärung bedürfen.

[1]) Der Ausdruck „okkulte" hämolytische Anämie [Beck (18)] scheint mir dem sonst üblichen medizinischen Sprachgebrauch zu widersprechen.

Verständlich ist bisher nur die bei Acidose beobachtete Resistenzherabsetzung (s. später S. 539).

Die Kombination von hämolytischer Anämie mit Cholelitbiasis [Nonnenbruch (189). Dawson (82) u. a.] ist als eine sekundäre anzusehen, da der hohe Gehalt der Galle an festen Bestandteilen eine erhöhte Disposition zur Konkrementbildung schaffen muß.

Das gleichzeitige familiäre Vorkommen von Turmschädel und hämolytischer Anämie [Beck (18), Barkan (15), Freymann (79), Morawitz (175), Nonnenbruch (189)] kann bei der Seltenheit beider Zustände nicht als nur zufällig angesehen werden[1]), sondern es liegt eine ererbte Minderwertigkeit vor, die sich in Anomalien ganz verschiedener Organe und Körpergewebe ausprägt.

Noch augenfälliger scheint mir dies zu sein bei der Kombination von hämolytischer Anämie mit innersekretorischer Minderwertigkeit. Brulé (41) sagt, daß die Frauen mit ictère hémolytique acquis primitif — Fälle, die heute sicher großenteils zur familiären Form gerechnet würden — oft infantil aussähen und leichte Degenerationszeichen aufwiesen. Pel (206) vermerkt auffallende Grazilität der Hämolytiker. Guizetti (95) beschreibt bei einem Manne Hypogenitalismus, Curschmann pluriglanduläre Insuffizienz (59), Infantilismus, eunuchoide Züge [außerdem spastische Spinalparalyse (69)]. Freymann (59) sah Infantilismus, der nach Milzexstirpation trotz unveränderter Resistenz rasche Entwicklung zur Norm zeigte.

Ob gelegentliche Verschlimmerungen einer hämolytischen Anämie während der Menses [Nonnenbruch (189), Schlecht (242), Schüpbach (247)], das häufige erste Manifestwerden oder die Zunahme der Störungen in der Gravidität [Hynek (125), Naegeli (184), Schüpbach (247), eigene Beobachtung) unmittelbar innersekretorisch bedingt sind, ist allerdings noch unsicher.

Im Gegensatz zur hämolytischen Anämie gehen diejenigen erblichen Besonderheiten der Erythrocyten, welche sich in auffälligen Formanomalien derselben manifestieren, nicht mit Veränderungen der osmotischen Resistenz einher. Über die Sichelzell-Anämie berichten die amerikanischen Autoren [Sydenstricker, Mulherin und Houseal (276), Mason (165), Sydenstricker (275)] stets, daß die osmotische Resistenz normal sei, — ein bei den vielen Analogien, die dieser Zustand zur hämolytischen Anämie bietet[2]), besonders bemerkenswertes Ergebnis. Auch bei dem offenbar sehr seltenen Vorkommen elliptischer Erythrocyten [Dresbach (65), Bishop (28), Sydenstricker (274), Huck und Bigalow (122)] wird die Resistenz als normal angegeben.

Ob der bei weiblichen Angehörigen aus Hämophiliefamilien (Konduktoren) gelegentlich erhobene Befund von auffallend gleichartiger Resistenz aller Erythrocyten [Simmel (256)] sich als charakteristisch bestätigt, muß erst an größerem Material erforscht werden. Am Blut der Hämophilen selbst wurden Resistenzveränderungen nicht beobachtet,

---

[1]) Die nur einmal [Grote (94)] gesehene Kombination von hämolytischer Anämie mit Asthma bronchiale könnte eher auf Zufall beruhen.

[2]) Bei der Sichelzell-Anämie sind häufig Ulcera cruris beobachtet. Lichtwitz (153) bemerkt solche als auffälligen Befund bei hämolytischer Anämie, Graf (90) [und Freymann (79)] beschreiben sie bei zwei Geschwistern. Sie hatten das Aussehen trophischer Geschwüre und heilten nach der Splenektomie rasch. Die Anämie allein bietet jedenfalls keine ausreichende Erklärung für eine solche Koinzidenz, die auch kürzlich wieder von Schüpbach (247) notiert wird.

eine Bemerkung von Rosin (229) über Resistenzverminderung bei Hämophilie wird nirgends bestätigt, auch ein Resistenzbild erwies sich mir als normal[1]).

Ferner sei erwähnt, daß die osmotische Resistenz der Erythrocyten auch zu gewissen allgemeinen Konstitutionstypen in Relation gebracht wurde. Holler (120) sieht in der Resistenzsteigerung eine Minderung der Permeabilität und damit der gesamten Leistungsfähigkeit der Erythrocyten. Er hält — innerhalb physiologischer Schwankungsbreiten, deren erhebliches Ausmaß er besonders betont — höhere Resistenz der Erythrocyten für ein Zeichen allgemeiner Minderwertigkeit im Sinne eines Status hypoplasticus. Auch Schustroff und Wlados (249) sowie Ashby (12) sehen die resistenteren Erythrocyten als weniger leistungsfähig an. Ich möchte eine Auffassung ablehnen, nach der nur die abnorm hochresistenten Erythrocyten als minderwertig erscheinen gegenüber der Norm. Sind diese es, wie Holler (120) meint, vielleicht dadurch, daß sie ihre an den leichten Stoffaustausch geknüpften Funktionen mangelhaft erfüllen, so sind die subresistenten Erythrocyten zweifellos auch kein vollwertiger Körperbestandteil, da sie einem abnorm raschen Verschleiß unterliegen. Auch sei bemerkt, daß wir bisher nicht sicher wissen, wie und ob überhaupt Permeabilität und Resistenz miteinander verknüpft sind.

b) Resistenzanomalien durch Veränderung der Knochenmarkstätigkeit.

In Gegensatz zur ersten Gruppe, bei der auch eine Abwegigkeit der Erythropoese vorliegt, die jedoch eine angeborene Besonderheit darstellt, soll nun die Auswirkung auf die Resistenz bei solchen Knochenmarksveränderungen besprochen werden, die im Laufe des Lebens als krankmachende oder regenerative Prozesse auftreten.

Die essentielle Erythrämie (Polcythaemia vera) ist hier zunächst zu nennen. (Obwohl sie in nicht seltenen Fällen familiär auftritt, ist die konstitutionelle Grundlage ihrer Genese nicht genügend geklärt, um sie der ersten Gruppe zuzuordnen.) Die meisten Autoren konnten bei ihr normale Resistenzwerte finden [Lindbom (156), Mosse (181), Sutton und Cole (273)], die Zählmethode ergibt ein in allen Teilen gleichmäßig vergrößertes Resistenzbild. Bedenkt man den Einfluß des Färbeindex und des Verdünnungsgrades des Blutes in der hypotonischen Salzlösung auf das makroskopische Erkennbarwerden der Hämolyse (s. oben), so werden geringe Abweichungen von den Normalzahlen nicht besonders auffallen, vor allem nicht leichte Zunahme der Resistenzbreite [Herrnheiser (113), Gutzeit (98), Lüdin (159), Minot und Buckman (173); vergleiche auch Schultz und Charlton (246)]. Pappenheim (196) sah allerdings die Erythrocyten der primären Polycythämie als minderwertig und subresistent an. Gutzeit (98) ergänzt dies durch den Nachweis ihres geringeren N-Gehaltes im Vergleich zur Norm. Da aber nach Vorschütz (294) die roten Blutkörperchen bei der perniziösen Anämie mehr, beim Neugeborenen weniger N enthalten als beim gesunden Erwachsenen, in beiden Fällen aber die Resistenz erhöht ist, so scheint ein Parallelismus zwischen Resistenz und N-Gehalt nicht vorzuliegen (über sekundäre Polycythämie s. unten S. 532).

[1]) Opitz und Zweig (190a) verzeichnen bei 2 von 3 Hämophilen und deren Müttern „Resistenzsteigerung"; die mitgeteilten Zahlen weisen aber eher auf eine herabgesetzte Resistenz hin.

Blutverluste irgendwelcher Art[1]), welche zu einer sekundären Anämie führen, fachen meist die Erythropoese an; dabei kommt es zur Resistenzsteigerung [Strasser und Neumann (269), May (166), Kai (134), Simmel (256) u. a.; vgl. auch später]. Eine wichtige Ursache hierfür — über die Beteiligung anderer Faktoren wissen wir nichts Betimmtes — ist sicher die, daß die osmotische Resistenz junger Erythrocyten unter normalen Bedingungen der Regeneration eine durchschnittlich erhöhte ist im Vergleich mit den schon länger kreisenden Elementen. Diese zuerst durch Snappers (264) Untersuchungen belegte, allgemein anerkannte Tatsache [Naegeli (184), Bauer und Aschner (16), Rusnyák und Baràt (232)] ist speziell für die jüngsten, noch Vitalfärbung annehmenden Erythrocyten (Retikulocyten) durch neuere vergleichende Arbeiten [Buckmann und Mac Naughter (42), Simmel (257, 258, 260)] bewiesen worden[2]). Die gegenteilige Behauptung von Schustroff und Wlados (250), sowie Ashby (12) scheint experimentell nicht genügend fundiert zu sein. Bereits Chauffard, der die zahlreich vorhandenen Retikulocyten bei der hämolytischen Anämie zuerst beschrieb, hat bemerkt, daß diese Elemente nicht fragiler sind, als die übrigen roten Blutkörperchen; das gleiche fanden Fiessinger (72), Pepper und Peet (208), Sabrazès und Leuret (234), Meulengracht (169a); im Tierversuch Key (138). Maliwas (163) Ergebnisse beruhen nach seiner Angabe nur auf Schätzungen und widerlegen obige Befunde nicht.

Es sei hier eingefügt, daß unter pathologischen Bedingungen der Blutregeneration die jungen Elemente sich anders verhalten können. Buckman und Mc Naughter (42) fanden die Retikulocyten bei perniziöser Anämie weniger resistent als bei Blutungsanämie, ich fand (259) bei Chlorose wenigstens einen Teil der Retikulocyten von geringer Resistenz und bei hämolytischer Anämie die Resistenz der Retikulocyten gleich der der übrigen roten Blutkörperchen (258). Frenkel-Tissot (77) führt sogar ein Absinken der Resistenz im Verlauf einer hämolytischen Anämie auf eine verstärkte Ausschwemmung junger Erythrocyten zurück. So ist es auch verständlich, daß, wenn nach klinischer Heilung der hämolytischen Anämie die sehr lebhafte Knochenmarkstätigkeit sogar zur Überregeneration, zur Polyglobulie führt, trotzdem die Resistenz erniedrigt bleibt – sog. hämolytische Polyglobulie [Widal, Abrami und Brulé (301); ferner Rénon und Richet (218), Graf (90), Minot und Buckman (173); bei erworbener hämolytischer Anämie u. a. von Mosse (182) erwähnt]. Hierher gehört wohl auch die Beobachtung von Box (35): ein sonst gesundes Kind aus einer Hämolytikerfamilie zeigte Milztumor und Polycythämie.

Unter den sekundären Anämien, bei denen es zu der erwähnten Resistenzsteigerung kommt, sei noch besonders die Anämie bei Leukämie und die Carcinomanämie genannt. Die Angaben der Autoren über die osmotische Resistenz bei Leukämien sind sehr schwankend, es wird bald normale, bald erniedrigte Resistenz verzeichnet [Strasser und Neumann (269), Port (214), Gaisböck (80), Charlton (48), Teschendorf (279)], bald soll eine Verschiebung bei myeloischer Leukämie in einer, bei lympathischer Leukämie in der

[1]) Hierzu gehört nach Tierversuchen von Zappa (309) auch die Infektion mit hämolytischen Kokken, auf welche Resistenzsteigerung folgt.

[2]) Auch Normoblasten sind [B. Aschner (10)] resistenter als Normocyten.

anderen Richtung sich bewegen [Cohnreich (56)]. Hierzu mag als technische Schwierigkeit kommen, daß die makroskopische Ablesung der Hämolyse durch hohe Zahlen von Leukocyten gestört wird[1]). Auch mit der Methode des Resistenzbildes haben sich charakteristische Befunde nicht gezeigt; die Bilder waren vielfach normal, bei den behandelten, d. h. bestrahlten Fällen von myeloischer Leukämie deuteten auch die zahlreichen hochresistenten Erythrocyten darauf hin, daß das zurückgedrängt gewesene erythropoetische Gewebe sich zu neuer Tätigkeit entfaltete.

Unter den klinischen Untersuchungsmethoden, die eine Frühdiagnose versteckter Carcinome ermöglichen sollten, ist auch die Resistenzprüfung versucht worden. Eine Reihe von Autoren glaubte in einer gesteigerten Resistenz ein Kriterium gefunden zu haben, das, z. B. die Differentialdiagnose zwischen Ulcus ventriculi und Carcinom zu stellen erlaubte [Lang (148), Veyrassat (293), Port (214), Cohnreich (56)]. Die Ergebnisse haben schon früh kritische Ablehnung erfahren [Ribièrre (221), Schmid-Lachner (244), Paltauf (134), Sandaya (237)].

Wie es zu jener irrtümlichen Anschauung kam, läßt sich zum Teil folgendermaßen erklären: sowohl das blutende Ulcus wie das blutende Carcinoma ventriculi bringen eine gewisse Resistenzsteigerung mit sich. Bei einem schwach und wenn auch über sehr lange Zeiträume so doch meist nur mit Unterbrechungen blutenden Ulcus bleibt der Färbeindex oft hoch (nahe 1,0), während es beim Carcinom teils durch die kontinuierliche Blutung, teils infolge der toxischen Einflüsse häufiger zu merklich vermindertem Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrocyten kommt (F. I. 0,6 z. B.). Da nun, wie oben erwähnt, bei niedrigerem Färbeindex eine größere Anzahl von Erythrocyten hämolysiert sein muß, ehe die minimale Resistenz makroskopisch erkennbar wird als bei hohem Färbeindex, so kann hierdurch der Eindruck entstehen, als seien die Blutkörperchen bei Carcinom besonders resistent. Man wird somit aus einer Resistenzverschiebung in nicht höherem Maße als aus dem Färbeindex die Diagnose stellen können, mit anderen Worten, das Verfahren ist zur Entscheidung der gestellten Frage praktisch bedeutungslos.

Außer durch anämisierende Einflüsse wird das Knochenmark auch durch chronische Stauungszustände im Kreislauf oft in erhöhte Tätigkeit gesetzt[2]). Klinisch ist über die unmittelbaren Folgen der Stauung für die Resistenz nicht sehr viel bekannt. Experimentell ist es freilich eine seit Chanel mehrfach bestätigte Tatsache, daß in einer CO_2-Atmosphäre die Erythrocyten weniger resistent sind als in O_2 [Ottiker (193), Holler (120), Teissier und Duvoir (280), Reicher (217); dagegen aber die Versuche von Ashby (12)][3]). Die in vivo vorkommenden Unterschiede der CO_2-Spannung scheinen aber zu klein zu sein,

[1]) Diese sind gegen Cytolyse im hypotonischen Milieu recht widerstandsfähig, wie folgende eigene Beobachtung zeigt: bei einer unbehandelten lymphatischen Leukämie mit zwei Millionen Erythrocyten und 380 000 Leukocyten pro cmm waren in der 0,4 Lösung $\left(\frac{4}{10}\right.$ isotonisch, entsprechend 0,37% NaCl) nurmehr wenige Tausend Rote, dagegen 260 000 Weiße erhalten; in 0,3 alle Erythrocyten gelöst und noch 120 000 Weiße erhalten.

[2]) Tierversuche über Resistenzsteigerung durch Knochenmarksreize u. a. bei Sattler (238a).

[3]) Nach Jodlbauer und Haffner (131) liegt das Resistenzmaximum gegen Hypotonie bei $p_H = 9,5$. — Ariola (7) erklärt die nach Injektion von Hämoglobinlösungen beobachtete Resistenzherabsetzung aus einer Säureabgabe an das Blut. — Vgl. hierzu die Beobachtungen von Jarisch (130) über die Abhängigkeit der [H+] von der Temperatur und die von Ege (65a) über die Beziehungen zwischen [H+] und Erythrocytenvolumen.

um eine solche Wirkung hervorzubringen. Bei chronischer Stauung tritt umgekehrt Resistenzsteigerung oft deutlich hervor. Besonders bemerkenswert sind Fälle mit symptomatischer Polycythämie. Hier sind manchmal sehr reichlich hochresistente Erythrocyten vorhanden, und wenn in der Literatur mehrfach bei Polycythämien Resistenzsteigerung verzeichnet wurde, so dürften in diesen Beobachtungen vielleicht Fälle von sekundärer Polyglobulie durch Stauung mit enthalten sein.

Bernard, Debré und Porak (21) bemerken zu ihrem Fall von Cyanose mit hochgradiger Polyglobulie, daß keine „Knochenmarksreaktion" eingetreten sei. Es lag also nur eine Bluteindickung vor; die Resistenz war normal.

In diese Gruppe scheinen auch Beobachtungen über Resistenzsteigerung bei Pneumothorax artificialis zu gehören [Brieger (36)].

Eigenartige Befunde sehen wir bei jener Veränderung der Erythropoese, welche unter mangelhafter Hämoglobinbeladung der erzeugten Erythrocyten zum Bilde der Chlorose führt. Während die makroskopische Methode keine charakteristischen Resultate lieferte [Limbeck (155), Cohnreich (56), Paltauf (194)], ist das Resistenzbild der unbehandelten Chlorose ein durchaus charakteristisches, wie es bisher bei keiner anderen Krankheit beobachtet wurde. Das Blut enthält zwar abnorm viel hochresistente, aber auch abnorm viel sehr schwach resistente Erythrocyten; die Anzahl der eine gewisse mittlere Resistenz aufweisenden Zellen ist hochgradig vermindert zugunsten der extremen Gruppen.

Z. B.: Elis. St., 3,1 Mill. Erythrocyten, davon in halbisotonischer Lösung (0,5) nur 1,0 Mill. erhalten, in 0,4 aber nur noch 740 000. Die Erythrocyten von mittlerer Resistenz, d. h. die in 0,5 erhalten aber in 0,4 gelöst sind, und die normalerweise die Hälfte oder mehr aller Zellen ausmachen, sind hier auf weniger als $^1/_{10}$ aller Erythrocyten reduziert. In einem anderen Fall (Martha Mg., 3,76 Mill. Erythrocyten) waren Elemente von mittlerer Resistenz überhaupt nicht in nachweisbarer Menge vorhanden; die Blutprobe enthielt 1,24 Mill. hochresistente Erythrocyten, die übrigen 2,52 Mill. waren schwach resistente in 0,5 bereits gelöste Elemente. Bei erfolgreicher Behandlung der Chlorose gehen die letztgenannten Zellen schnell an Zahl zurück, die hochresistenten überwiegen zunächst und allmählich tritt die mittlere Gruppe in steigender Anzahl auf.

Da sich das geschilderte eigentümliche Verhalten sogar an den jüngsten, noch vital färbbaren Erythrocyten wieder verfolgen ließ, muß es sich wirklich um eine Abwegigkeit der Knochenmarkstätigkeit[1]) handeln und keinesfalls nur um die Auswirkung peripher in der Zirkulation angreifender Faktoren.

Für die klinisch schwerste Störung des roten Blutbildes, die perniziöse Anämie, hat die Resistenzuntersuchung keine Resultate von besonderer Wichtigkeit gezeigt [Stedman (266), May (166), Zadek (305)]. Die in vielen Fällen [Costa und Fayet (57), von Steyskal (267), Brugsch und Pappenheim (40)] gefundene Resistenzsteigerung[2]) ist nicht pathognomonisch, sondern entspricht vor allem der beschleunigten Erythrocytenproduktion, ohne sich von der

[1]) Ausfall jener im einzelnen unbekannten Regulierung, welche eine gewisse Gleichmäßigkeit im physikalisch-chemischen Aufbau der neugebildeten Erythrocyten gewährleisten soll.

[2]) Borchers (34) berichtet über Resistenzsteigerung bei der infektiösen Anämie der Pferde, einer in mancher Hinsicht der menschlichen Perniziosa ähnlichen Krankheit. Auch die von Seyderhelm (251, 252) am Kaninchen experimentell erzeugte Anämie vom Perniziosatypus ging mit Steigerung der osmotischen Resistenz einher.

Resistenzsteigerung bei der Reparation einer Blutungsanämie sicher zu unterscheiden. (Resistenz der Retikulocyten siehe oben S. 531).

Es sei hier darauf hingewiesen, daß der Versuch, die Resistenz der Erythrocyten einfach als eine Funktion ihres Durchmessers aufzufassen [Beckmann (20)], wohl als verfehlt angesehen werden muß [Meulengracht (169a)]. Erst kürzlich hat Hurst (123) aus ziemlich großem Material Verteilungskurven der Erythrocyten nach ihrem Durchmesser für die Norm, für Blutungsanämie und perniziöse Anämie geliefert. Sie zeigen bei der ersten eine Verkleinerung, bei letzterer die bekannte Vergrößerung im Vergleich mit dem Gesunden. Trotzdem sehen wir unter den beiden genannten pathologischen Bedingungen Resistenzsteigerung. Auch Toyoda (284) hält Makro- und Mikrocyten für gleich resistent und die Untersuchungen von Földes (74) über das Erythrocytenvolumen lassen sich nicht mit Resistenzveränderungen in Beziehung bringen.

Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß auch die mechanische Resistenz, wie sie sich beim Anstechen einzelner Erythrocyten mittelst des Mikromanipulator [Péterfi (209)] beobachten läßt, von der Größe der Erythrocyten unabhängig ist. Der Vorgang verläuft ganz gleichmäßig bei den Makrocyten und den Mikrocyten einer perniziösen Anämie. An normalem Blut bringt sogar die Vergrößerung, die die Erythrocyten durch Quellung in hypotonischer Tyrode-Lösung erleiden, keine Veränderung der mechanischen Resistenz mit sich. (Eigene unveröffentlichte Versuche.)

Gelegentlich wurde übrigens bei der perniziösen Anämie herabgesetzte Resistenz gefunden. Eine exakte Verknüpfung der einzelnen Krankheitsphasen mit bestimmten Resistenzverschiebungen ließ sich oft nicht aufweisen. Doch habe ich bisher in aplastischen Verlaufsformen und Phasen der perniziösen Anämie stets erniedrigte Resistenz nachweisen können. Auch Sicard und Gutmann (253) fanden bei einer (sekundären?) aplastischen Anämie Resistenzherabsetzung, May (166) erwähnt ähnliche Beobachtungen.

Es kommen klinisch nicht selten Erschöpfungszustände — bisweilen durch frühere Blutverluste, meist aber durch andere Schädigungen verschiedener Art hervorgerufen — zur Beobachtung, die von langdauernden Anämien begleitet sind. Derartige sekundäre Anämien sind oft auch durch energische Knochenmarksreize schwer zu beeinflussen, so daß man von einem gewissen Torpor des Knochenmarks gesprochen hat. Die bei manchen Erschöpfungszuständen [Reicher (215), Simmel (256) u. a.] gefundene Resistenzherabsetzung könnte in solchen Vorgängen ihre Erklärung finden.

c) Resistenzveränderungen infolge Ausfalls oder krankhafter Funktion der Milz.

Die Exstirpation der Milz am gesunden Menschen (z. B. wegen traumatischer Ruptur) übt nach den bisherigen Erfahrungen keine oder jedenfalls keine wesentliche Wirkung auf die Resistenz der Erythrocyten aus [Hirschfeld (116), Weichsel (297a)].

Auch im Tierversuch wurde eine Resistenzänderung manchmal vermißt [Biagi (26), Brissaud und Bauer (38)], in der überwiegenden Zahl der Fälle aber eine Resistenzsteigerung gefunden [Pel (207), Schmincke, Übersichtsreferat (245), Hirschfeld (116), Huyghebaert (124), Pearce und Peet (204), Takagi (277). Nach Takagi ist diese Resistenzsteigerung am jungen Hund deutlicher als am erwachsenen Tier. Bei Macacus rhesus, der eine relativ kleine Milz hat, ist die Resistenzsteigerung gering (Krumbhaar und Musser (146)]. Man hat nun unmittelbar die Einwirkung der Milz auf die Resistenz

der Erythrocyten festzustellen versucht durch Prüfung der Milzvenen resp. Pfortaderblutes. Am Schaf fand nun Bolt und Heeres (32) die Milzvenenerythrocyten weniger resistent als solche aus der Carotis; es verschwand die Differenz, wenn die Erythrocyten gewaschen waren. Brissaud und Bauer (38) fanden am Kaninchen keine sichere Resistenzminderung im Pfortaderblut, Chalier und Charlet (46) sogar im Milzvenenblut bei Kaninchen, Ziege und Hund höhere Resistenz als im arteriellen Blut.

Bei Durchblutung des überlebenden Organs konnten Strisower und Goldschmidt (271) allerdings herabgesetzte osmotische Resistenz der Milzvenenerythrocyten nachweisen. Auburtin und Chabanier (13) untersuchten die Resistenz der Erythrocyten aus der Milzpulpa; sie fanden sie bei Kaninchen, Katze und Hund geringer als die der Erythrocyten im Kreislauf, und zwar sowohl am normalen Tier wie im Toluylendiaminikterus. (Menschliches Milzvenenblut wurde hauptsächlich bei Fällen von hämolytischer Anämie untersucht, darüber siehe unten).

Bei der Bantischen Krankheit, die nach ihrem anatomischen Bilde mit wesentlichen Veränderungen der Milzfunktion einhergehen muß, wurde die osmotische Erythrocytenresistenz bisher stets normal befunden [Hirschfeld (116)]. Dagegen beschreibt Zadek (306) bei einem durch 9 Jahre beobachteten und autoptisch bestätigten Fall von Splenomegalie Typ Gaucher zeitweilige Resistenzherabsetzung $\left(\frac{52}{36}\right)$ in einer Periode mäßiger Anämie, dann normale Resistenz $\left(\frac{48}{30}\right)$ trotz lebhafter Regenerationszeichen in der terminalen Periode schwerster Anämie; Zadek spricht hier von einer hämolytischen Anämie als Begleitsymptom des Morbus Gaucher.

Die Milz übt, wie oben erörtert, bei der hereditären hämolytischen Anämie, aber auch bei den erworbenen Formen einen intensiven Einfluß auf die Resistenz aus; denn nach der Milzexstirpation kommt es oft zu einem starken Ansteigen der krankhaft niedrigen Erythrocytenresistenz. Allerdings ist noch nicht sicher bekannt, ob es sich hier nur um eine direkte Milzwirkung handelt oder ob zur Erklärung der Tatsachen funktionelle Korrelationen der Milz mit anderen Organen herangezogen werden müssen. Für letzteres spricht, daß die Resistenz manchmal erst längere Zeit nach der Operation merklich steigt und daß, auch wenn längst alle zur Zeit der Operation vorhandenen Erythrocyten zugrunde gegangen sind, die Resistenz sich noch weiter verändert. Die Beobachtung von Gänßlen (81), der in einem Teil seiner Fälle von hämolytischer Anämie bei der Splenektomie Erythrocyten aus der Milzvene weniger resistent fand als solche aus der Milzarterie, ist von Graf (90) nicht bestätigt worden. Auch ich sah keine Resistenzherabsetzung unter diesen Umständen. Doch dürfte es schwierig sein — noch abgesehen von eventuellen Narkoseeinflüssen —, während der Operation gleichmäßige Versuchsbedingungen innezuhalten. Bei perniziöser Anämie berichtet Robertson (223) von 3 Beobachtungen, in denen die Erythrocyten aus der Milzvene eine herabgesetzte Resistenz zeigten. Hiermit stimmt überein, daß bei einem zunächst als hämolytische Anämie aufgefaßten Fall von Panton, Maitland-Jones und Riddoch (195), der später an typischer perniziöser Anämie starb, die vor der Operation normale Resistenz nach der Milzexstirpation erhöht gefunden wurde.

Während Milzextrakte von normalen Kaninchen in vitro nicht hämolytisch wirkten [1]), sahen Gilbert und Chabrol (25) einen deutlichen hämolytischen Effekt, wenn die Milzextrakte von mit Toluylendiamin vergifteten Tieren gewonnen waren. (Extrakte anderer

[1]) Nach Downs und Eddy (64) kann eine solche Wirkung „bisweilen" eintreten; in vivo kann die Resistenzbreite zunehmen.

Organe waren unwirksam.) Entsprechendes beobachtete Nolf (188) an der Hundemilz nach Einverleibung des auch an sich schon hämolytisch wirkenden [Troisier und Richet (285)] Kobragiftes.

Nach solchen Erfahrungen scheint mir kein Widerspruch darin zu liegen, daß wir bei manchen Krankheiten einen intensiveren Einfluß der Milz auf die Resistenz beobachten als am gesunden Menschen [Brulé (41)].

Diese abnorme Wirkung der Milz auf die Erythrocyten drückt sogar wahrscheinlich das Wesen der Erkrankung aus in einem erheblichen Teil jener Fälle, die unter dem Sammelnamen: erworbene hämolytische Anämie (resp. Ikterus) beschrieben wurden [Brulé (41), Chalier (44), Eppinger (67)]. Daß es sich hier nicht um eine Krankheitseinheit handelt, sondern um einen Symptomenkomplex, wird heute allerseits anerkannt (vgl. auch Abschnitt d).

Bei jener Gruppe, die von der familiären hämolytischen Anämie nur deshalb abgetrennt wird, weil die Familienanamnese keine entsprechenden Erkrankungen in der Verwandtschaft ergibt oder weil die Anämie resp. der Ikterus erst im späteren Leben aufgetreten sind [Brulé (41), Hegler (108), Huber (121), Reicher (217) (Fall A. S.!) und andere], wird eine verfeinerte Prüfung der osmotischen Resistenz häufig die Zugehörigkeit zur konstitutionellen Form ergeben (ictère hémolytique acquis primitif). Ich glaube, diese Auffassung drückt den Tatbestand richtiger aus als die vielfach übliche Formulierung, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen der familiären und der erworbenen Form nicht bestünde und Übergänge zwischen beiden vorkämen [Claus und Kalberlah (55), Chalier (44), Lichtwitz (153), Pollitzer, Haumeder und Schablin (212); dagegen Naegeli (184), Meulengracht (169a)]. Die viel größere Unregelmäßigkeit der Resistenzbefunde bei der erworbenen Form im Vergleich zur hereditären [Mosse (179, 182), Panton, Maitland-Jones und Riddoch (195) und viele andere] ist verständlich, wenn es sich bei der „erworbenen" Form nur um ein Symptom verschiedenartiger Krankheiten handelt — im Gegensatz zur angeborenen „Mißbildung" der Erythrocyten. Der schon vielfach gebrauchte Ausdruck „symptomatischer" hämolytischer Ikterus (oder Anämie) erscheint mir daher besser als „erworbener". Solche Fälle waren es, an denen Widal [mit Abrami und Brulé (300)] zuerst die nur an den gewaschenen Erythrocyten erkennbare Resistenzherabsetzung beobachtete.

In diese Gruppe sind erstens die Fälle zu rechnen, bei denen es, ausgehend von gastrointestinalen Infektionen oder Intoxikationen, zu ikterischen oder anämischen Zuständen mit herabgesetzter Erythrocytenresistenz kommt [Lewin (152), Loeper (157)[1])]. Der Fall von König (141) (symptomatischer hämolytischer Ikterus, nach Fleischvergiftung entstanden, Resistenz $\frac{62}{36}$, drei Wochen nach Splenektomie $\frac{44}{24}$) zeigt wieder den überragenden Einfluß der Milz auf die Resistenz auch in Fällen, wo — wie hier die Probeexcision zeigte — die Leber nicht ganz intakt ist. Schon Claus und Kalberlah (55), sowie Strauß (270) haben auf die relativ stärkere Beteiligung der Leber in den akquirierten Fällen hingewiesen. Die heutige Auffassung von den „hepatolienalen

[1]) Ob es sich bei der Ziegenmilchanämie, bei der de Rudder (231) herabgesetzte Resistenz fand, um hämolytische Wirkungen vom Darm resorbierter Saponine handelt, steht noch dahin.

Erkrankungen" lassen uns ja Störungen in Milz und Leber eng verknüpft erscheinen. Für die Herabsetzung der Erythrocytenresistenz ist aber ersteres Organ in ganz überwiegendem Maße verantwortlich zu machen.

In einer Reihe von Fällen haben Chevalier und Tourkine (53) Resistenzherabsetzung bei Lebercirrhose teils selbst beobachtet, teils in der Literatur nachweisen können. In den meisten Fällen von Lebercirrhose freilich ist die Resistenz normal, doch kann Resistenzminderung bei allen Formen derselben auftreten. Allgemeininfektionen irgendwelcher Art bringen, meist terminal, schwere anämische Zustände mit Resistenzherabsetzung zur Entwicklung. Da die Milz bei Lebercirrhose stets in hohem Maße verändert ist, eine akute Infektion nun aber die Tätigkeit der Milz mobilisiert, so kann die Resistenzherabsetzung bei Lebercirrhose auch als splenogen aufgefaßt werden[1]). Hierher gehören wohl auch die von Frank (76) beschriebenen Fälle von hypertrophischer Lebercirrhose mit eigenartigem Verlauf und Resistenzherabsetzung.

Ferner wären in die Gruppe der symptomatischen splenogenen hämolytischen Anämie die Fälle von Resistenzverminderung bei Malaria einzureihen [Sacquépée (235), Brulé (41), May (166a)]. Die Resistenzbefunde sind aber hier so schwankend [Marcandier (164), Parodi (198)], daß sie vorerst unverwertbar sind; Nettes (187), sowie Eppinger (67) fanden eher Resistenzsteigerung.

Entsprechend liegt es bei den Fällen, wo Lues eine Resistenzherabsetzung bedingt haben soll [Gerhardt (83), Lüdke (160)]. Für den ersten Fall dieser Art [Fournier und Joltrain (75)] nahm Chauffard (ibidem, Diskussion) ein zufälliges Zusammentreffen von Lues mit hämolytischer Anämie an.

In einem Fall von Wilsonscher Krankheit im Kindesalter faßt Paul (202) den Ikterus als hämolytischen auf; die Resistenz erwies sich als normal.

Nicht nur die Milzexstirpation läßt uns am hämolytisch Anämischen die Wirkung dieses Organs auf die Resistenz erkennen, sondern umgekehrt auch Eingriffe, welche die Tätigkeit der Milz durch verstärkte Durchblutung oder auf andere Weise erhöhen (vgl. oben). Beckmann (20) sah an Fällen von hämolytischer Anämie, die zunächst ohne Resistenzminderung einherzugehen schienen, nach Quarzlichtbestrahlung der Milzgegend, Duschen, Massage oder Röntgenbestrahlung der Milz erhebliche Resistenzabnahme eintreten[2]). Dies Provokationsverfahren, das sich auch Curschmann (60) bewährte, verdient weitere Beachtung, besonders wenn es sich in diagnostisch unklaren Fällen um die Indikationsstellung zur Milzexstirpation handelt. Übrigens können auch Einflüsse, die nicht in erster Linie die Milz treffen, eine solche latente Resistenzminderung manifest werden lassen, z. B. die im Hochgebirge auftretende Reizung der Erythropoese [Frenkel-Tissot (77)]. Ein Absinken der bereits niedrigen Resistenz bei hämolytischer Anämie konnte ich in zwei Fällen beobachten, bei denen ein erfolgloser therapeutischer Versuch mit Röntgenbestrahlung der Milz gemacht worden war. Poynton und Lukis (215), die im Gegensatz dazu günstige Bestrahlungserfolge sahen, machen über Veränderung der Resistenz keine Angaben.

Man hat nun versucht, noch einen weiteren Symptomenkomplex mit einer splenogenen Fragilität der Erythrocyten in Zusammenhang zu bringen. Gilbert

[1]) Vgl. die häufigen Beobachtungen [Zahn (307) u. a.] über das erste Manifestwerden der hämolytischen Anämie bei Gelegenheit einer beliebigen Infektionskrankheit.

[2]) Anscheinend unabhängig von der Milzfunktion sah von Rhoden (219) nach allgemeiner Quarzlichtbestrahlung eine Vergrößerung der Resistenzbreite eintreten, Schmidt-Nielsen (243) beobachtete Resistenzminderung.

und Chabrol (86) haben auf Beziehungen zwischen Resistenzherabsetzung und paroxysmaler Hämoglobinurie hingewiesen. Sie sahen bei einem Patienten, der im allgemeinen nur einen „einfachen acholurischen Ikterus“ ohne Resistenzveränderung aufwies, nach Eintauchen der Hände in kaltes Wasser zunächst ein Absinken der Resistenz von $\frac{50}{40}$ auf $\frac{60}{40}$, dann nach einigen Stunden eine Hämoglobinurie auftreten. Patient hatte selbst an sich beobachtet, daß nach Kälteeinwirkungen oder Anstrengungen bei ihm „Krisen“ auftraten: leichtere, bei denen nur der Ikterus zunahm, schwerere mit Entleerung roten Harns. Gilbert und Chabrol nahmen an, daß die periphere Abkühlung eine Hyperämie der Eingeweide, also auch der Milz, zur Folge hätte und stellten folgende Stufenleiter der durch „Hypersplenie“ bedingten Krankheiten auf: 1. Einfacher chronischer Ikterus, 2. chronischer Ikterus mit Resistenzabnahme, 3. paroxysmale Hämoglobinurie. Diese Lehre hat allerdings sich weiterhin nicht bestätigt. Schon bei der ersten hierher gehörigen Beobachtung [Bettmann (23)] findet sich zwar chronischer Ikterus und Kältehämoglobinurie, aber keine Resistenzherabsetzung, wie dies auch weiterhin in der überwiegenden Anzahl der untersuchten Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie festgestellt wurde [Choroschilow (54), Lindbom (156), Panton, Maitland-Jones und Riddoch (195)]. Erich Meyer (170) betont, daß die prinzipiell unzulängliche Methodik der Resistenzprüfung bei den komplizierten Verhältnissen der paroxysmalen Hämoglobinurie besonders mißtrauisch machen sollte gegen den Befund einer Resistenzminderung [vielleicht sind auch so die Ergebnisse von Lüdke (160) zu erklären]. Andererseits macht der plötzliche Untergang von Erythrocyten und eine dementsprechende Regeneration es eher wahrscheinlich, daß die z. B. von Moß (178) gefundene Resistenzsteigerung von dem Syndrom der paroxysmalen Hämoglobinurie als solchem unabhängig ist. Fälle, wie der (mir nur im Referat zugängliche) von Péhu, Chalier und Contamin (205): Resistenzherabsetzung bei einem kongenital luetischen Kind mit paroxysmaler Hämoglobinurie, erscheinen zu unübersichtlich, um weitgehende Schlüsse aus ihnen ziehen zu können.

Im Gegensatz zu den bisher erörterten Beobachtungen muß erwähnt werden, daß unter geeigneten Bedingungen auch eine Schutzwirkung der Milz gegen die Hypotonie-Hämolyse auftreten kann, wenn nämlich die Milz hämolytische Gifte abzufangen und zu binden vermag. So zeigen nach Krumbhaar (144) splenektomierte Hunde auf Injektion hämolytischer Gifte eine stärkere Anämie und eine stärkere Resistenzherabsetzung als Normaltiere.

d) Auf das kreisende Blut wirkende Einflüsse, welche die Resistenz verändern.

Es sind nun jene Veränderungen der osmotischen Erythrocytenresistenz zu diskutieren, bei denen wir mit Wahrscheinlichkeit weder eine veränderte Erythropoese im Knochenmark, noch einen veränderten Blutabbau in der Milz, sondern eine sekundäre Beeinflussung der auch konstitutionell nicht abnormen Erythrocyten annehmen müssen. Und zwar handelt es sich um Einflüsse durch chemisch oder physikalisch-chemisch abnorm zusammengesetztes Blutplasma.

Im Gegensatz zu den Versuchen in vitro (siehe oben S. 532), die eine verschiedene Resistenz der Erythrocyten in einem mit CO_2 oder O_2 gesättigten Milieu zeigten, sind die entsprechenden Differenzen in der Zirkulation nicht intensiv genug, um die Resistenz zu beeinflussen, obwohl Änderungen im Quellungszustand der Erythrocyten auftreten sollen [Aiello (4)]. So ergab weder starke experimentelle Stauung eines Gliedes (eigene Versuche), noch allgemeine Kreislaufsstauung bei kürzerem Bestand eine Veränderung der Resistenz, während wir die Resistenzsteigerung bei langdauernder Kreislaufinsuffizienz als indirekte Wirkung über das Knochenmark auffassen (siehe oben). Dagegen möchte ich die bei der diabetischen Acidose, ebenso bei der Hungeracidose gelegentlich beschriebene Resistenzherabsetzung [Chalier (45), Simmel (256), Jacobi (126)] als periphere Auswirkung der physikalisch-chemischen Zustandsänderung im Plasma ansehen. Hierher dürfte auch die Resistenzminderung in einigen Zuständen gehören, die zur Gruppe der anaphylaktischen gerechnet werden [Doerr (63), Simmel (256)].

Acél und Spitzer (3) berichten über kurz dauernde Resistenzsteigerung während der Sekretion des normal sauren oder hyperaciden Magensaftes. Die Zulänglichkeit ihrer Methodik [nach von Liebermann (154), siehe oben S. 523] — auch bei den vergleichenden Versuchen in vitro — kann allerdings zweifelhaft erscheinen; auch stehen diese Ergebnisse mit denen von Acél (1, 2) über Resistenzsteigerung im Hunger und bei Muskelarbeit eigentlich im Widerspruch.

Unter allen Resistenzveränderungen ist die Steigerung der osmotischen Erythrocytenresistenz bei sämtlichen Formen des mechanischen Ikterus am längsten klinisch bekannt und am häufigsten geschildert. Chanel (47) bereits beschreibt das Phänomen und erklärt die Resistenzsteigerung als Folge von mangelhafter Blutregeneration, ohne eine nähere Begründung dieser Auffassung zu geben. Die späteren Untersucher erklären die Resistenzsteigerung aus einer peripheren Beeinflussung des Blutes, allerdings auf Grund ganz verschiedener Theorien. Von Limbeck (155) nahm an, beim Ikterus würden die labileren Erythrocyten schnell zerstört, so daß nur die stabileren übrig blieben und somit eine scheinbare Resistenzsteigerung resultierte, was Ribièrre (220) widerlegte. Vaquez (290) glaubte in der Vergrößerung der Erythrocyten im Ikterus die Ursache der Resistenzsteigerung sehen zu sollen. Später führte er nach seinen mit Ribièrre (292) gemeinsam ausgeführten Tierversuchen die Resistenzsteigerung auf einen echten Immunisierungsvorgang zurück. Die gleichen Versuche zeigten, daß es sich um eine Eigenschaft der Erythrocyten selbst handelte, die nicht etwa durch ihnen anhaftendes Serum bewirkt sei; Rist und Ribadeau-Dumas (222) hatten nämlich gefunden, daß die Schutzkraft des Serums gegen die Natriumtaurocholat-Hämolyse bei Ikterus ansteige. — Ponder widerspricht dem übrigens auf Grund neuer Versuche (213a). Nach der heute üblichen Terminologie sind die im Plasma bei Ikterus auftretenden Substanzen nicht als „Antigene" zu bezeichnen, so daß schon deshalb der Ausdruck „Immunisierung" vermieden werden sollte. Ferner erfordert jeder Immunisierungsvorgang eine längere Zeitspanne zwischen dem Beginn der Antigenwirkung und dem Wirksamwerden der Antikörper. Einen gewissen zeitlichen Spielraum erfordert es auch, wenn die Resistenzerhöhung nach der Limbeckschen Theorie zustande kommen soll. Wenn keine Senkung der Erythrocytenzahl eintritt, so müssen für die zerstörten labilen Erythrocyten doch junge Elemente nachgewachsen sein, ehe es zu einer merklichen Resistenzsteigerung

kommen kann. Tatsächlich tritt eine sehr erhebliche Resistenzvermehrung schon z. B. 4 Tage nach Krankheitsbeginn bei einem katarrhalischen Ikterus auf, 2 Tage nach eingetretener Hautverfärbung (eigene Bobachtung). Das Resistenzbild zeigt, daß in dieser Zeit ein Drittel aller Erythrocyten abgebaut und regeneriert sein müßte, eine mit unseren sonstigen Kenntnissen über die Blutmauserung nicht vereinbare Annahme. Es muß daraus geschlossen werden, daß die Resistenzsteigerung im Ikterus in erster Linie auf einer durch die Cholämie — im wesentlichen wohl durch die Gallensäuren — hervorgerufenen Zustandsänderung der kreisenden roten Blutkörperchen beruht.

Die bei Stauungsikterus gefundenen Werte für die Resistenz seien nach einigen der frühesten Untersucher angeführt:

Autor	Jahr	höchster Normalwert	Ikterus
von Limbeck (155) . . .	1896	44	38
Vaquez und Laubry (291) .	1903	44	38—36
Ribièrre (220)	1903	42 / 34	38—32 / 28 u. tiefer

Bei Icterus catarrhalis im Kindesalter fanden neuerdings Schiff und Eliasberg (240) genau die gleichen Werte: 38—32 für minimale Resistenz. — Weiteres Material über Resistenzsteigerung bei Ikterus: bei Biffis (27), Bonnano (33), Charlton (48), Cohnreich (56), Paltauf (194), Port (214), Stedman (266), Strasser und Neumann (269), Simmel (256).

Bei angeborenem Gallengangsverschluß fanden Ferrand und Robert (69) beträchtlich erhöhte Resistenz. Der Fall von Feldmann und Lawson (68) mit nicht gesteigerter Resistenz ist nach ihren Angaben als in seiner Genese zweifelhaft anzusehen.

Die Beobachtung von Payan (203), biliäre Lebercirrhose mit Resistenzherabsetzung, beruht nach Ansicht des Autors auf einer Kombination des Leidens mit einer (prädisponierend wirkenden?) hämolytischen Anämie (vgl. oben: hämolytische Anämie und Cholelithiasis, S. 529).

Bei akuter gelber Leberatrophie beschreibt Jacobsen (127) Resistenzsteigerung in 9 Fällen.

[Kaneko (135) verzeichnet, soweit mir ersichtlich, keine Resistenzveränderungen bei Weilscher Krankheit.]

Über das Verhalten der osmotischen Resistenz beim Icterus neonatorum gehen die älteren Beobachtungen auseinander: Cathala und Daunay (43), sowie Morize (177) fanden Resistenzherabsetzung; Hofmeier (118), Mensi (168), Slingenberg (263), Unger (287a) Resistenzsteigerung. Die neueren Untersucher finden die Resistenz normal (resp. nicht herabgesetzt): Knöpfelmacher (139a), Kleinschmidt (139), Schiff und Färber (241), Gerter (84), Cserna und Liebmann (58), H. und E. Simmel (261), Saenger (238). Es ergibt sich daraus, daß der Icterus neonatorum jedenfalls kein hämolytischer Ikterus in dem Sinne ist, daß es infolge einer besonderen Fragilität der Erythrocyten in dieser Lebensperiode zu vermehrtem Blutzerfall und dadurch zum Ikterus käme.

Ob es bei länger dauerndem mechanischen Ikterus noch zu sekundären, indirekten Einwirkungen auf die Resistenz kommt, bleibe dahingestellt. Für die unmittelbare Wirkung der Cholate sprechen auch — im Gegensatz zu den

älteren und mehr summarischen Versuchen Bonnanos (33) — die Untersuchungen von Zanelli (308) über Resistenzsteigerung nach intravenöser Galleninjektion; Rusnyák und Barát sahen nach partieller Hämolyse durch Cholate — im Gegensatz zur Wirkung anderer Hämolytica — eine erhöhte Resistenz der erhalten gebliebenen Erythrocyten [vgl. hierzu die etwas schwankenden Befunde von Green (92)]. Die Beobachtung von Osterhout (192), daß die Permeabilität pflanzlicher Zellen sich unter der Einwirkung von Natriumtaurocholat vermindere, sei als Parallele erwähnt. — Ob es sich bei der von Gargiulo (82) erwähnten resistenzsteigernden Wirkung von „Hepatin"-Injektion um Cholatwirkungen handelte, ist nicht sicher zu sagen.

Vereinzelte Beobachtungen [Holler (120), Simmel (256)] liegen darüber vor, daß es beim Abklingen eines mechanischen Ikterus bisweilen zu einer Resistenzherabsetzung, sozusagen einer negativen Phase, kommen kann. Ich nehme an, daß die mit dem Aufhören der Cholämie rückläufig werdende Zustandsänderung der Erythrocyten bei einem Teil der Zellen über das Ziel hinausschießt — ein auch sonst bei reparativen Prozessen bekanntes Phänomen. Beobachtungen von Schustroff (248) könnten auch als hierher gehörig zu deuten sein.

Außer durch Cholate ist fernerhin durch Lipoide eine unmittelbare Beeinflussung der Erythrocyten bezüglich ihrer Resistenz bekannt [May (166) u. a.][1]). Sehr eingehende Untersuchungen darüber finden sich bei Brinkman und van Dam (37) (vgl. oben S. 518). Sie wiesen am Kaninchen eine resistenzmindernde Wirkung der Phosphatide (Lecithine) nach und eine antagonistische Wirkung des Cholesterins. Ähnliche Befunde am Schaf erhoben Bolt und Heeres (32). Beumer (24) sah am Meerschweinchen bei Eifütterung trotz Ansteigen des Serumcholesterins keine Resistenzveränderung, während Dörle und Sperling (62a) an Mensch und Meerschweinchen nach Cholesterinfütterung Resistenzsteigerung beobachteten.

Die Untersuchungen von Rosenbloom und Mc Kelvie (228), Cholesterinverminderung im Serum bei hämolytischer Anämie, Ansteigen des Wertes nach Splenektomie, lassen eine Verkettung der Milzeinwirkung auf die Resistenz mit dem Effekt der Lipoide möglich erscheinen[2]). Eppinger (67) sieht in Änderungen des Serumcholesterins eine Hauptursache für Schwankungen der osmotischen Resistenz. Chauffard, Guy-Laroche und Grigaud (51) hatten früher beim hämolytischen Ikterus normales, bei Stauungsikterus meistens vermehrtes Serumcholesterin gefunden.

Eine Reihe von Blutgiften bewirken ferne durch ihre Bindung an die kreisenden Erythrocyten eine Resistenzveränderung derselben.

Auf die experimentellen Blutgiftanämien und die „Pachydermie" der Erythrocyten [(Morawitz und Pratt (176)] soll nicht eingegangen werden, da es sich hier um eine eigenartige Strukturveränderung der Erythrocyten [Entmischung des Systems Lipoide-Eiweiß, Bildung der Heinz-Körperchen (103)] handelt, für die Analogien bei Beobachtungen an Menschen bisher nicht gesehen wurden.

Olmer und Raybaud (190) sahen Resistenzherabsetzung $\left(\frac{60}{35}\right)$ nach CO-Vergiftung auftreten und etwa 2 Wochen lang anhalten; Tierversuche fielen

[1]) Eine theoretische Erklärung hierfür sucht Hattori (106) zu geben.

[2]) Rosenthal (228b) fand allerdings bei hämolytischer Anämie das Cholesterin normal, dagegen den Lipoidphosphor vermindert.

gleichsinnig aus. Teschendorf (279) fand auch bei Leuchtgasvergiftung Resistenzherabsetzung. Ich beobachtete eine leichte Resistenzminderung in einem Fall, wo gleichzeitig CO-Einwirkung und Hautverbrennungen stattgefunden hatten. (Schwere Verbrennungen bewirken bekanntlich intravasculäre Hämolyse.)

Bezüglich des Arsens konnte Thiele (281) den von Gunn (96) und Gunn und Feltham (97) behaupteten Schutz, den es in vitro gegen Hypotonie-Hämolyse ausüben soll, nicht bestätigen. Arsylen macht nach Tierversuchen von Katzenelbogen (136) keine Resistenzveränderungen. Schustroff und Wlados (250) beobachteten bei Arsenkuren zuerst steigende, dann fallende Resistenz. Akute AsH_3-Vergiftung bewirkt trotz schwerer Anämie keine Resistenzveränderung [Panton, Maitland - Jones und Riddoch (195)].

Die spärlichen Beobachtungen über Pb-Wirkungen auf die Resistenz [Orbán (191), Fici (71), May (166)] sind zweideutig. Klinisch dürften bei Pb-Intoxikation recht verwickelte Verhältnisse vorliegen; Stedman (266) notiert Resistenzsteigerung.

Äthernarkose macht nach Frey (78) Resistenzherabsetzung, nach Parisot und Heully (198) wirkt Chloroform noch stärker in dieser Richtung.

Ebenfalls Resistenzherabsetzung sahen Rénon und Richet (218) nach langdauernder Einwirkung von Terpentindämpfen. Die noch in der Periode der deutlichen Resistenzminderung auftretende Polyglobulie fassen die Autoren als kompensatorisch auf und ordnen damit den Fall nach seinem Verlauf dem von Widal, Abrami und Brulé (301) gegebenen Schema ein: bei der Heilung der erworbenen hämolytischen Anämie wird zunächst die Erythrocytenzahl normal oder übernormal, erst später verschwindet die Resistenzminderung (vgl. oben S. 531).

e) Zweifelhafte Resistenzverschiebungen bei verschiedenen Krankheiten.

Schließlich einige Beispiele vorwiegend aus der neueren Literatur dafür, daß eine Prüfung der osmotischen Resistenz noch bei einer großen Anzahl anderer als den bisher erörterten Krankheiten vorgenommen worden ist. Bisweilen scheint, ohne daß auch nur der Versuch einer exakten Fragestellung gemacht wurde und unter tunlichster Vereinfachung der Technik, die Resistenzuntersuchung ganz wahllos auf das dem Untersucher zugängliche klinische Material angewandt worden zu sein. Es darf nicht wundernehmen, wenn die Resultate dürftig, oft widerspruchsvoll ausfielen. Unter solchen Umständen sind negative Ergebnisse nicht selten wertvoller als anscheinend positive.

Naheliegend war es, bei biliöser Pneumonie nach Resistenzveränderungen zu suchen; Ergebnis im allgemeinen negativ [Bittorf (30), Eppinger (67), Morano (174), Reicher (217), Teschendorf (279)].

Bei Lungentuberkulose wechselnde Befunde; bei schwerer Erkrankung — wie auch in kachektischen Zuständen anderer Art — wird mehrfach Resistenzabnahme vermerkt [Chanel (47), Brieger (36), May (166), Port (214), Reicher (217), Stedman (266), Teschendorf (279), Bauer und Aschner: Tuberkulinreaktion und Resistenz (16)].

Keine gesetzmäßige Veränderung ist nach Greenthal und O'Donnel (93) eine eventuelle Resistenzherabsetzung bei Infektionskrankheiten; auch bei Sepsis wird sie nur manchmal [Gerhardt (83)] gefunden.

Nephritiden zeigen nach May (166), Stedman (266) sowie Teschendorf (279) keine gleichmäßigen Resistenzveränderungen.

Einige weitere Autoren, die über Resistenzprüfungen bei zum Teil sehr verschiedenartigen Krankheiten berichten, seien nur genannt: Ribièrre (220), Schultz und Charlton (246), Liebermann und Fillinger (154), Strasser und Neumann (269), Jakuschewsky (128), Urcelay (288).

Auch bei Psychosen wurden Resistenzveränderungen beschrieben, welche für bestimmte Erkrankungsformen typisch sein sollten: Allers (6), Wexberg (298) (bei beiden weitere Literatur), Raphael und Potter (216), Levine (150), Ballif und Marza (14). Auf Grund neuerer Methodik lehnt Jacobi (126) diese Ergebnisse ab; er sah bei den verschiedensten Psychosen stets das gleiche normale Verhalten der Resistenz. Vereinzelte Abweichungen im Resistenzbild ließen sich stets mit einem schweren Erschöpfungszustand oder einer Hungeracidose, aber nie mit bestimmten Formen der psychischen Erkrankung als solcher in Zusammenhang bringen.

Endlich ist zu erwähnen, daß bei Röntgenbestrahlungen [Bleidorn und von Bonin (31)], Badeprozeduren [Becher und Müller (17), Koltze (140)], Klimawechsel [Helwig (111), Helwig und Müller (112), Wanner (295)], wesentliche Resistenzveränderungen nicht gefunden wurden.

IV. Schlußbemerkungen.

Durch die ziemlich zahlreiche Literatur der letzten Gruppe — es durfte und sollte hier nur eine Auswahl angeführt werden — konnte der eingangs erwähnte Eindruck, die Resistenzprüfung sei eine im Grunde unfruchtbare Methode, hervorgerufen werden. Das in den vorhergehenden Abschnitten zusammengestellte Material dürfte dieser ablehnenden Ansicht widersprechen. Auch die positiven Befunde lassen freilich noch manches Problem offen. Notwendige Voraussetzungen für deren Klärung sind: exaktere Fragestellung, zu der wir besserer Kenntnisse vom Aufbau des Erythrocyten und vom Mechanismus der Hämolsye bedürfen, und empfindliche Methodik. Hier kann uns weiterführen die Wahl zweckmäßiger „physiologischer" Salzlösungen und die Ausnutzung des fraktionierten Verlaufes der Hämolyse, entweder in der Weise, daß die einzelnen Stufen colorimetrisch quantitativ bestimmt werden (Hamburger-Brinkman) oder, speziell in der klinischen Anwendbarkeit bequemer, durch die Auszählung der Erythrocyten in den einzelnen Fraktionen (Simmel).

Hier sei auch erwähnt, daß die Verknüpfung der osmotischen Resistenzprüfung mit benachbarten Untersuchungsmethoden aussichtsreich erscheint. Takei (278) konnte auf Grund von Untersuchungen mit dem Hämatokritverfahren Beziehungen zwischen der Volumkurve der Erythrocyten in hypotonischen, aber noch nicht hämolysierenden Lösungen und der Resistenzkurve auffinden, während Gollwitzer-Meier (88) auf bestimmte qualitative Unterschiede in den Bedingungen der Hämolyse und der Blutkörperchenquellung hinweist [vgl. hierzu die Messungen Ponders (213) über das Erythrocytenvolumen im Verlaufe der Quellung]. Das gleichzeitige Auftreten von Resistenz-

veränderungen und hämolytischen Amboceptoren, zuerst von der französischen Schule [Chauffard, Troisier und Girard (52), Widal und Weißenbach (303), Widal und Philibert (302)] beobachtet, ergab interessante, wenn auch noch nicht ganz überschaubare Resultate [Lüdke (160), Schüpbach (247)]. Die von Guy-Laroche (99) behauptete geringere osmotische Resistenz spezifisch sensibilisierter Erythrocyten fand ich bisher nicht bestätigt (unveröffentlichte Versuche). Ferner lassen sich Blutproben aus den einzelnen Resistenzfraktionen vitalfärberisch weiter analysieren, ein Verfahren, das mir bereits greifbare Ergebnisse geliefert hat (257, 260).

Einige Hauptpunkte unserer Kenntnisse über die klinische Bedeutung der osmotischen Erythrocytenresistenz lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Erythrocyten einer Blutprobe stellen trotz morphologischer Gleichartigkeit in physikalisch-chemischer Hinsicht eine Mannigfaltigkeit dar. Dies ist erkennbar daran, daß normalerweise bereits in einer $\frac{6}{10}$ isotonischen Lösung der Serumsalze einige Promille der Erythrocyten hämolysiert sind, während andererseits auch einige Promille noch gegenüber einer $\frac{3}{10}$ isotonischen Lösung resistent sind, in ihr ungelöst bleiben. Da die mit anderer Methodik als junge Elemente charakterisierten Zellen (Retikulocyten) eine durchschnittlich höhere Resistenz zeigen als die älteren roten Blutkörperchen, kann angenommen werden, daß das verschiedene Alter der kreisenden Erythrocyten einen, vielleicht sogar den bedeutendsten Koeffizienten dieser Mannigfaltigkeit darstellt. Der Verlauf der Resistenzkurve, ebenso das normale Resistenzbild weisen darauf hin, daß die jungen Erythrocyten relativ schnell an Resistenz verlieren, dann in eine Periode mittlerer Resistenz gelangen, welche langsamer durchlaufen wird, und endlich wieder rasch immer widerstandsloser werden, vermutlich um dann dem Abbau zu verfallen. Nach diesem Verlauf in mehreren Phasen ist anzunehmen, daß die mit dem Alter der Erythrocyten verbundene Resistenzminderung ein auf der Wirkung mindestens zweier Faktoren beruhendes Phänomen ist.

Veränderungen der osmotischen Resistenz können an dem Erythrocytengemisch in verschiedener Weise sichtbar werden. Es gibt eine angeborene und vererbbare Strukturanomalie der roten Blutzellen, welche mit einer durchschnittlichen Resistenzherabsetzung einhergeht. Dabei ist das Blut zwar auch arm an hochresistenten Erythrocyten, doch sind in manchen Fällen immerhin so viele derartige Elemente vorhanden, daß eine Vergrößerung der Resistenzbreite resultieren kann. — Es bestehen zwischen der hämolytischen Anämie und einigen anderen konstitutionellen Anomalien Wechselbeziehungen, welche vielfach noch der Klärung bedürfen.

Eine ziemlich gleichmäßige Veränderung, nämlich Steigerung der Resistenz aller Erythrocyten, kommt unter der Einwirkung der gallensauren Salze zustande. Phosphatide (Lecithin) rufen dem entgegengesetzt eine Resistenzminderung aller Erythrocyten hervor, ebenso CO_2 oder anderweitige Zunahme der H^+ Konzentration.

Dagegen bewirken Einflüsse, die eine beschleunigte Produktion normaler junger Erythrocyten hervorrufen, eine qualitative Veränderung des Resistenzbildes. Es kommt zu einer relativen Zunahme der hochresistenten Elemente,

ohne daß eine entsprechende Verminderung der fragileren Erythrocyten einträte. Bei überstürzter Produktion junger roter Blutkörperchen (perniziöse Anämie) können ähnliche Resistenzveränderungen auftreten, doch werden diese unter Umständen weiterhin modifiziert durch ein atypisches osmotisches Verhalten der jungen Elemente und durch den krankhaften Blutzerfall. Bei manchen Erschöpfungszuständen, besonders deutlich bei aplastischen Anämien, tritt das Überwiegen des Blutunterganges gegenüber der Regeneration durch die größere Ausdehnung der in der Abbauperiode befindlichen Erythrocytengruppe hervor (Resistenzminderung).

Ähnlich verhalten sich die Abweichungen der Erythrocytenresistenz bei gewissen Überfunktionszuständen der Milz.

Eine besonders komplizierte Störung im osmotischen Verhalten der Erythrocyten liegt bei der Chlorose vor. Schon die jungen Erythrocyten sind zum Teil wenig resistent und die ursprünglich hochresistenten machen den resistenzmindernden Alterungsprozeß in der Weise durch, daß dessen letzte Phase sich schnell an die erste anschließt. Daher kommt es, daß die normalerweise in überwiegender Zahl vorhandenen Erythrocyten eines gewissen mittleren Resistenzgrades bei der Chlorose stark vermindert sind.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

Sachverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen bezeichnen die Seiten, auf denen die einzelnen Beiträge beginnen.

Inhalt der Bände 26 und 27.

Ein Generalregister für die ersten 25 Bände befindet sich in Band 25.

I. Namenverzeichnis.

II. Sachverzeichnis.



Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

